

● 適正使用ガイド



抗悪性腫瘍剤 / ロペグインターフェロン α -2b製剤

薬価基準収載

ベスレミ[®] 皮下注 **250 μ g シリンジ**
500 μ g シリンジ

BESREMI[®] Subcutaneous Injection Syringes ロペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)

劇薬、処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

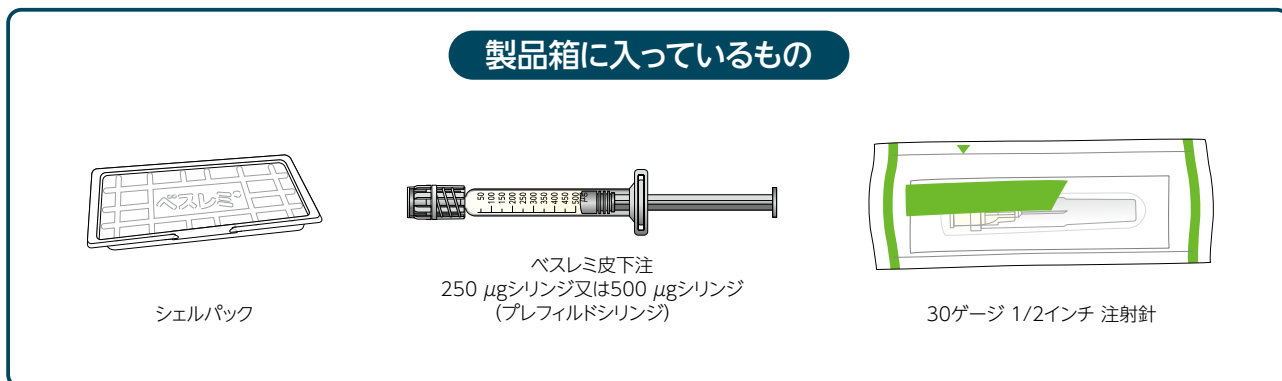
- 1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
- 1.2 本剤の投与により間質性肺炎、自殺企図があらわれることがあるので、十分留意し、患者に対し副作用発現の可能性について十分説明すること。[8.2、8.7、9.1.1、9.1.7、11.1.1、11.1.6参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分、他のインターフェロン製剤又はワクチン等生物学的製剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 小柴胡湯を投与中の患者[10.1参照]
- 2.3 自己免疫性肝炎の患者[肝炎が悪化することがある。]
- 2.4 非代償性肝疾患の患者[症状が悪化することがある。]

● 使用方法

ベスレミ皮下注 250 μg シリンジ/500 μg シリンジの使用方法 — 医療機関での投与の場合 —



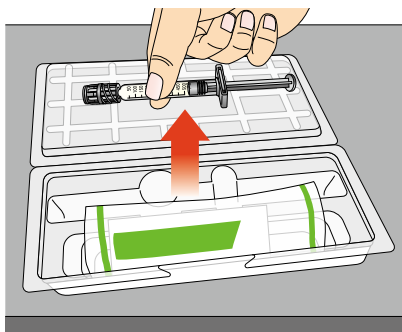
保管方法

本剤は2～8℃の冷蔵庫に保管してください。冷凍はしないでください。外箱開封後は遮光して保存してください。
未使用の製品はすべて冷蔵庫に保管してください。

1

注射の準備をする前に冷蔵庫から製品箱を取り出し、15～30分かけて室温に戻してください。

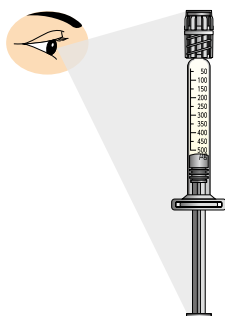
製品箱を開け、シリンジ中央部をつまみ、シエルパックからシリンジを取り出してください。



2

シリンジ及び薬液を確認してください。

薬液に濁りや変色、不溶性微粒子が認められる場合や、シリンジに傷や破損がある場合は使用しないでください。



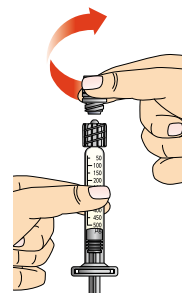
3

注射針を袋から取り出してください。

4

シリンジ中央部を持ち、シリンジキャップを反時計回りに回しながら取り外してください。

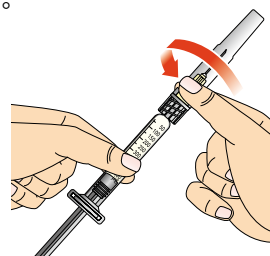
この時、シリンジの先端は何にも触れないようにしてください。



5

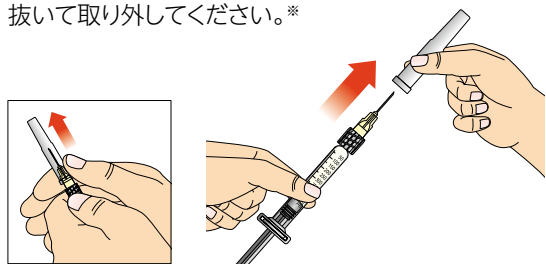
注射針に針キャップをつけたまま時計回りに回しながらシリンジに押し込み、取り付けてください。

注射針がしっかりと取り付けられていることを確認してください。

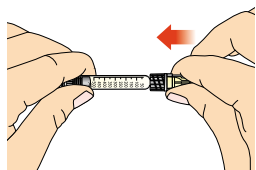


6

シリンジ中央部を持ち、親指で針キャップのふちを少し押し上げてから、針キャップをまっすぐに引き抜いて取り外してください。*

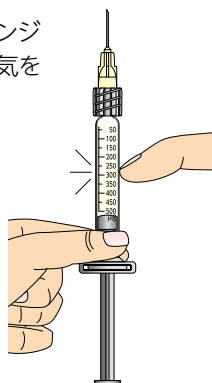


※上記の対応で針キャップを取り外しにくい場合は、針キャップの根元部分を持ち、シリンジ側に押し込んでから引き抜いてください。



7

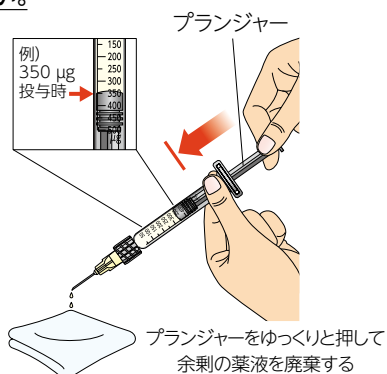
注射針が上に向くようにシリンジを持ち、気泡を上部に集め、空気を抜いてください。



8

投与量を確認後、目盛りが見えるようにシリンジの根元部分を持ち、目の高さにして、注射器を真上に向け、目盛りが目視できることを確認してください。プランジャーをゆっくりと押し、灰色のストッパーの上端が投与量に一致するまで、余剰の薬液を廃棄してください。

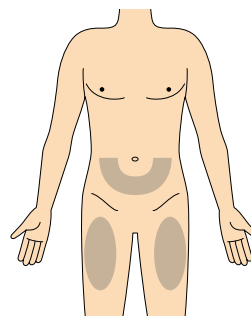
誤って薬液を多く廃棄した場合は、投与に使用しないでください。



9

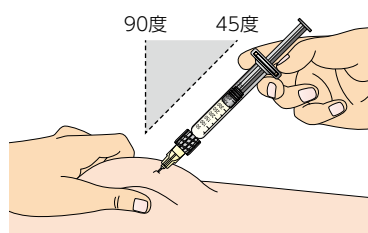
注射部位はへそから5cm離れた下腹部、左右の大腿部上部等とし、同一部位に短期間に繰り返し投与しないようにしてください。

あざや瘢痕があったり、赤くなっていたり、違和感がある皮膚には注射しないでください。



注射部位

アルコール綿で消毒した注射部位の皮膚をつまみ、45度から90度の角度で注射針を刺してください。つまんでいる皮膚を離し、プランジャーが止まるまでゆっくりと押し、薬液を注入してください。薬液がすべて注入されたら、注射針を抜いてください。



注射部位をガーゼ又は綿球で押さえてください。

※本剤は他の製剤との混注を行わないでください。


※注射部位は毎回変更し、同一部位への反復投与は行わないでください。

● 使用方法


ベスレミ皮下注 250 μ gシリンジ/500 μ gシリンジの使用方法 — 自己注射の場合 —

自己注射を行う場合は、医師から患者さんご自身又はご家族の方へ、以下の投与手順を指導してください。
自己注射用資材(スターターキット)をご用意していますので、必要な際は担当者に申し付けください。

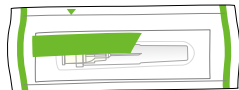
ご用意いただくもの



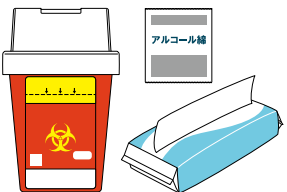
シェルパック



ベスレミ皮下注
250 μ gシリンジ又は500 μ gシリンジ
(プレフィルドシリンジ)



30ゲージ 1/2インチ 注射針



廃棄容器*、アルコール綿、
ティッシュペーパーや
ペーパータオル等
※必要な際は担当者に申し付けください。

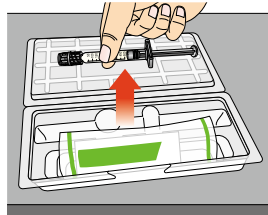
保管方法

本剤は2~8℃の冷蔵庫に保管してください。冷凍はしないでください。外箱開封後は遮光して保存してください。
未使用の製品はすべて冷蔵庫に保管してください。

1

注射の準備をする前に冷蔵庫から製品箱を取り出し、
15~30分かけて室温に
戻してください。

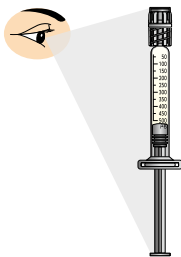
製品箱を開け、シリンジ中
央部をつまみ、シェルパッ
クからシリンジを取り出し
てください。



2

シリンジ及び薬液を確認してくだ
さい。

薬液に濁りや変色、不溶性微粒子
が認められる場合や、シリンジに
傷や破損がある場合は使用しない
でください。



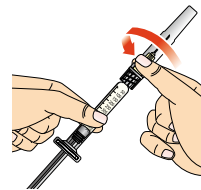
3

注射針を袋から取り出してください。

5

注射針に針キャップをつけたまま時計回りに回し
ながらシリンジに押し込み、
取り付けてください。

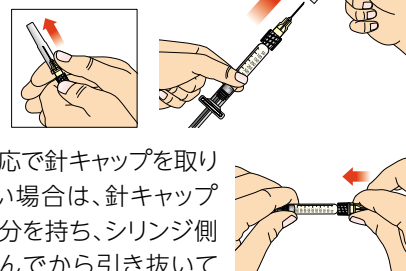
注射針がしっかりと取り付け
られていることを確認してく
ださい。



6

シリンジ中央部を持ち、親指で針キャップのふちを
少し押し上げてから、針キャップを
まっすぐに引き抜いて取り外して
ください。*

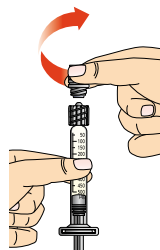
※上記の対応で針キャップを取り
外しにくい場合は、針キャップ
の根元部分を持ち、シリンジ側
に押し込んでから引き抜いて
ください。



4

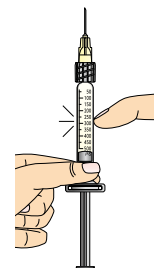
シリンジ中央部を持ち、シリンジ
キャップを反時計回りに回しなが
ら取り外してください。

この時、シリンジの先端は何にも
触れないようにしてください。



7

注射針が上に向くようにシリンジ
を持ち、気泡を上部に集め、空気を
抜いてください。



8

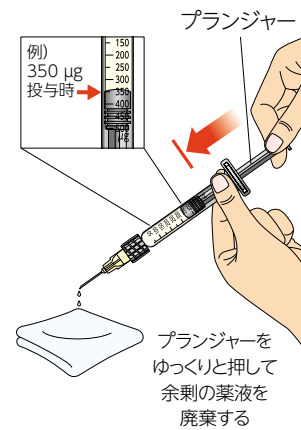
投与量を確認後、目盛りが見えるようにシリンジの根元部分を持ち、目の高さにして、ティッシュペーパーやペーパータオル等の上で、注射器を真上に向け目盛りが目視できることを確認してください。

ティッシュペーパーやペーパータオル等に針を接触させないように**注射器を机と水平より注射針側を下に向けて**、プランジャーをゆっくり押し、灰色のストッパーの上端が投与量に一致するまで、**余剰の薬液を廃棄**してください。

誤って薬液を多く廃棄した場合は、**注射せず医療機関に連絡**してください。

また、**投与量を調整した後はすぐに注射**してください。

薬液のついたティッシュペーパーやペーパータオル等は**一般家庭ゴミ**（燃えるゴミ）として廃棄してください。



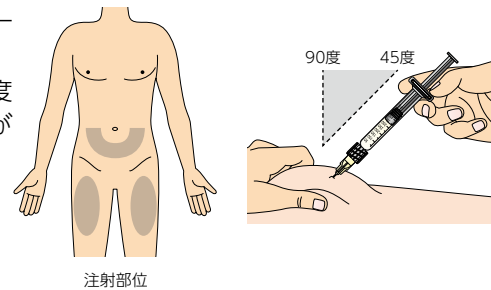
9

注射部位はへそから5cm離れた下腹部、左右の大腿部上部等とし、同一部位に短期間に繰り返し投与しないようにしてください。

アルコール綿で消毒した注射部位の皮膚をつまみ、45度から90度の角度で注射針を刺してください。つまんでいる皮膚を離し、プランジャーが止まるまでゆっくりと押し、薬液を注入してください。

薬液がすべて注入されたら、注射針を抜いてください。

注射部位をガーゼ又は綿球で押さえてください。



注射部位

10

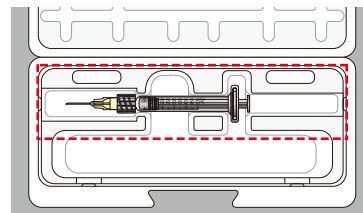
シェルパックでの廃棄方法

使用後のシリンジは、注射針がついたままの状態でシェルパックのシリンジが収められていた元の位置に戻してください。カチッという感触があるまでシリンジを押し込んで固定し、シェルパックの蓋をしっかりと取り付けてください。

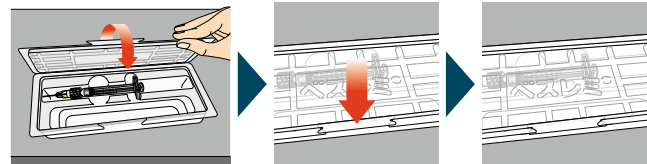
注射針が収められていたスペースに、使用済みシリンジを入れないでください。

注射針には針キャップを再度つけないでください。

廃棄するシェルパックは、医療機関受診時に持参してください。



シリンジが収められていた元の位置に使用後のシリンジを戻し、カチッという感触があるまで押し込む



シェルパックの蓋のツメをしっかりと閉める

廃棄容器での廃棄方法

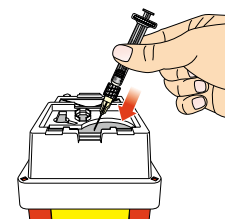
使用後のシリンジは、注射針がついたままの状態で、廃棄容器に捨ててください。

廃棄容器がほぼ満杯になったときは、医療機関受診時に持参してください。

シェルパック及び廃棄容器は、一般家庭ゴミ（燃えるゴミ）と一緒に廃棄しないでください。

また、必ず子どもの手の届かない場所に保管してください。

一度使用した製剤は、薬液が残っていた場合でも、繰り返し投与をしないでください。



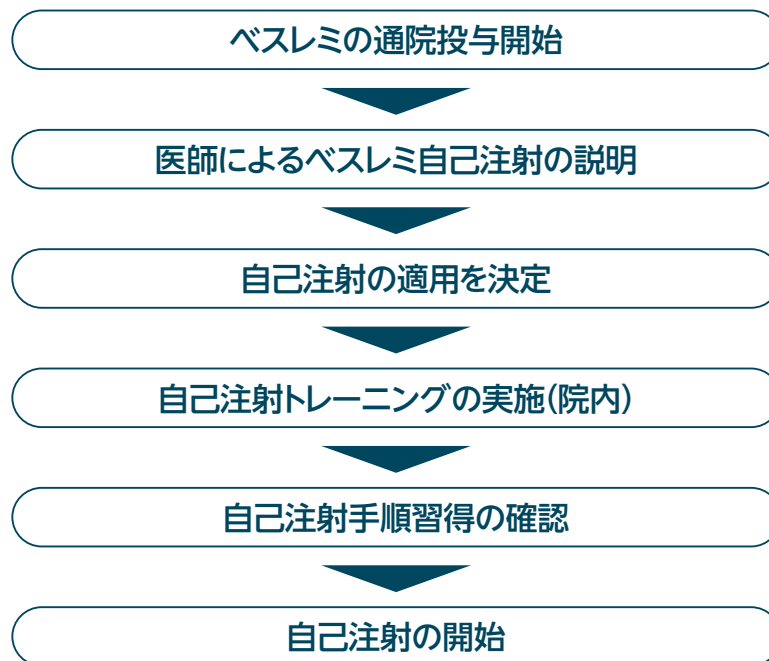
※本剤は他の製剤との混注を行わないでください。

※注射部位は毎回変更し、同一部位への反復投与は行わないでください。

● 自己注射への移行手順

本剤による治療を受けている患者さんにおいて、医師が妥当と判断した場合は、患者さんご自身又はご家族の方による自己注射が可能です。自己注射を開始する際は、患者さんやそのご家族の方に十分な説明を行い、自己注射の危険性と対処法をご理解いただいた上で、患者さんやそのご家族の方に自己注射トレーニングを実施し、手順を確実に習得していただいでください。

なお、本剤における自己注射の適用の判断は、患者さんの状態を医師が十分に観察し、その妥当性を慎重にご検討いただいた上で行ってください。



■ 自己注射の適用について

以下の条件を満たした場合に自己注射の適用が可能です。

- ・病態が安定し、投与量が一定であり、自己注射による安全性への懸念がない患者

■ 自己注射適用後の注意事項について

- ・使用済みシリンジの廃棄方法には、シェルパック又は廃棄容器を用いた方法があり、いずれかを選択することができます。
- ・針刺し事故を防ぐため、針キャップはシリンジに戻さず、そのままシェルパック又は廃棄容器に格納してください。シェルパックや廃棄容器に針キャップを入れるスペースがない場合、針キャップは一般家庭ゴミ(燃えるゴミ)として各自治体の収集方法に従って廃棄してください。
- ・使用後のシリンジは医療廃棄物です。絶対にご自分の判断で廃棄せず、医師、看護師、薬剤師の指示に従って処理し、取り扱いには十分注意してください。
- ・使用済みシリンジを廃棄したシェルパック又は廃棄容器は、ご家族、特に小さな子どもの手に届かないところに保管してください。

■ 自己注射指導用の説明用資材について

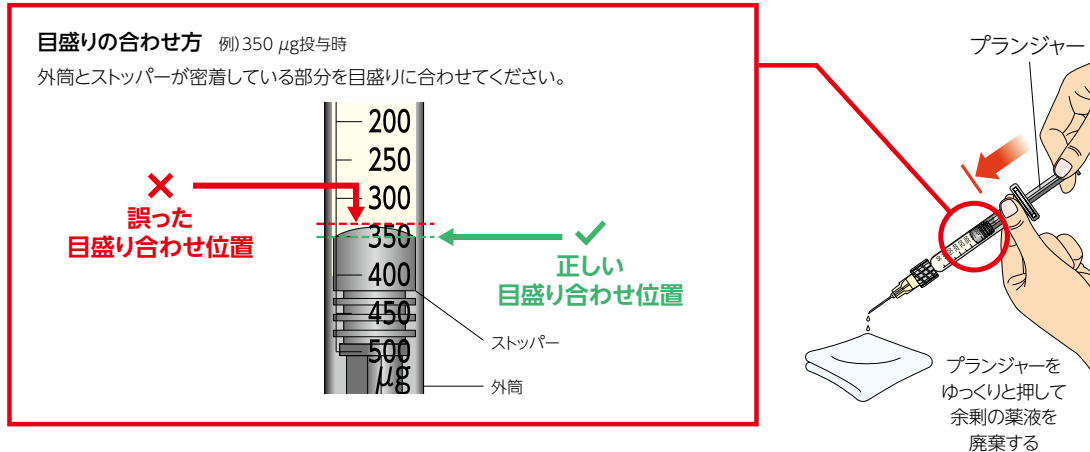
自己注射ガイドブック及び自己注射スターターキットをご用意しています。患者さん又はご家族への指導・説明にあたってご活用ください。

● 過量投与を防ぐための注意

「ベスレミ皮下注250 μg シリンジ」はインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)として1シリンジ0.5 mL中に250 μg 、「ベスレミ皮下注500 μg シリンジ」はインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)として1シリンジ1 mL中に500 μg の有効成分を含有します。

過量投与を防ぐため、あらかじめプレフィルドシリンジ内の余剰の薬液を廃棄して、シリンジ内に残った必要投与量を投与してください。

投与量調整のイメージ



● 適正使用のお願い

この適正使用ガイドは、ベスレミ皮下注(以下、本剤)を適正に使用していただくため、投与前の確認事項、投与にあたっての注意事項、投与中の確認事項、注意すべき副作用とその対策などについて解説したものです。

本剤は、I型インターフェロン(IFN)受容体に結合し、ヤヌスキナーゼ(JAK)1及びチロシンキナーゼ(TYK)2の活性化を介して、下流のシグナル伝達分子のリン酸化を増加し、IFN誘導遺伝子の発現を増加させ、細胞周期の停止及びアポトーシス誘導を引き起こすこと等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと推測されています。しかし、真性多血症(PV)患者での効果の発現機序についてはいまだ明らかになっていません。

本剤の国内における真性多血症への使用経験は限られているため、本剤の適正使用推進と患者の安全性確保のために、「適正使用ガイド」を作成いたしました。

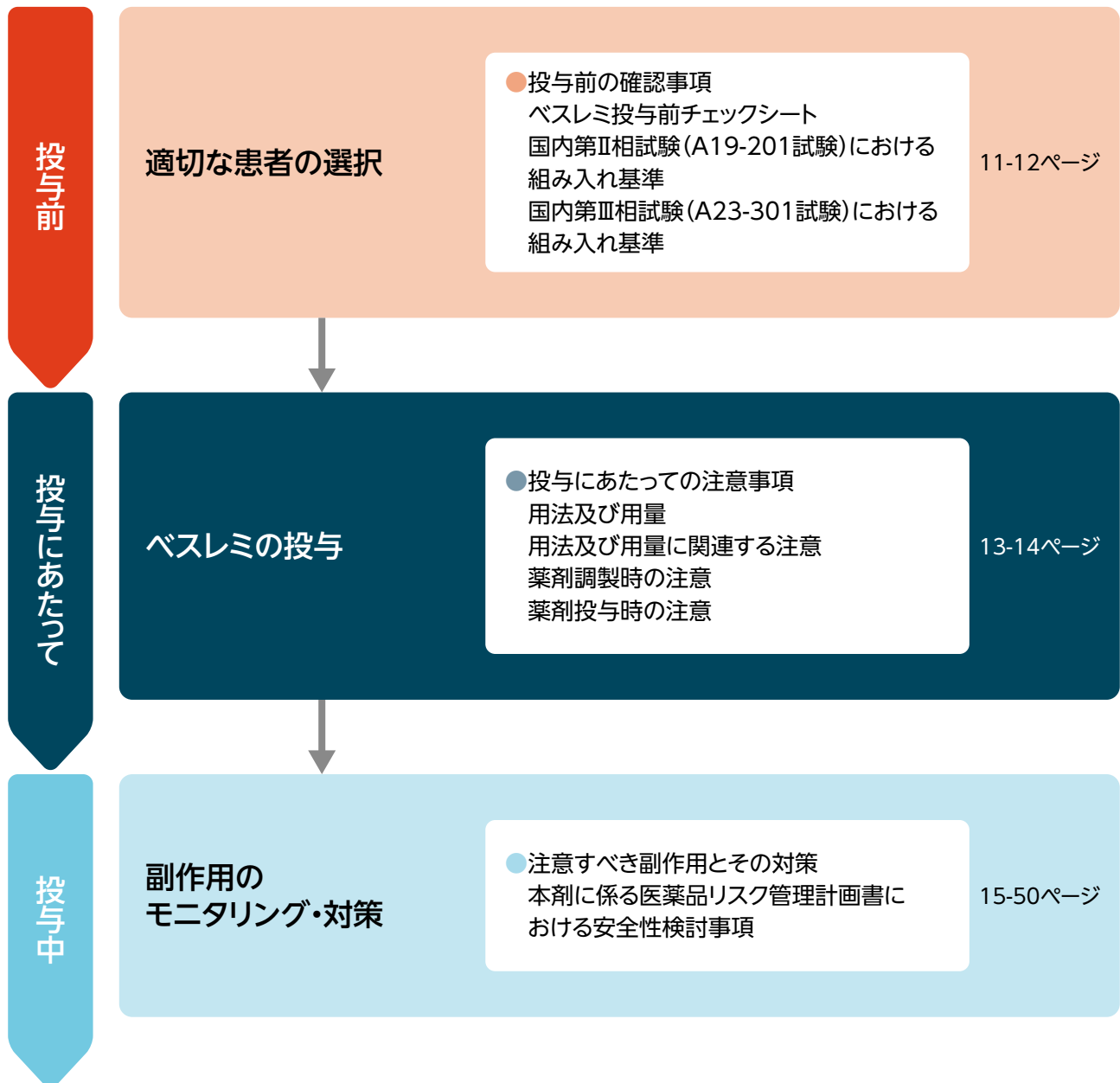
また、薬剤調製時における投薬過誤を防ぐため、過量投与を防ぐための注意をご確認の上、使用方法を遵守いただきますよう、お願いいたします。

本剤の使用に際しては、電子添文及び本適正使用ガイドを熟読の上、適正使用をお願いいたします。

● 目次

| | |
|----------------------------|----|
| 治療スケジュール | 10 |
| 投与前の確認事項 | 11 |
| 投与にあたっての注意事項 | 13 |
| 注意すべき副作用とその対策 | 15 |
| 1. 肝機能障害 | 16 |
| 2. 甲状腺機能障害 | 19 |
| 3. 精神神経障害 | 22 |
| 4. 眼障害 | 26 |
| 5. 心臓障害 | 28 |
| 6. 間質性肺疾患 | 30 |
| 7. 重度の皮膚障害 | 32 |
| 8. 骨髄抑制 | 34 |
| 9. 感染症 | 37 |
| 10. 消化管障害 | 39 |
| 11. 糖尿病 | 42 |
| 12. 出血 | 43 |
| 13. 急性腎障害 | 45 |
| 14. 血栓塞栓症 | 46 |
| 15. 自己免疫疾患 | 47 |
| 16. 溶血性尿毒症症候群・血栓性血小板減少性紫斑病 | 49 |
| 17. 過敏症 | 50 |
| Q&A | 51 |
| 参考資料 臨床試験 | 53 |
| DI | 68 |

● 治療スケジュール



● 投与前の確認事項

ベスレミ投与前チェックシート

本剤投与前開始前の患者の状態確認のための問診にあたり、必要に応じてご活用ください。

| ベスレミ投与前チェックシート | | | |
|---|---|--------------------------------|---|
| 禁忌 | 本剤の成分、他のインターフェロン製剤又はワクチン等生物学的製剤に対する過敏症の既往歴 | <input type="checkbox"/> 無 | <input type="checkbox"/> 有 |
| | 小柴胡湯を投与前中の患者 | <input type="checkbox"/> 該当しない | <input type="checkbox"/> 該当する |
| | 自己免疫性肝炎の患者 | <input type="checkbox"/> 該当しない | <input type="checkbox"/> 該当する |
| | 非代償性肝疾患の患者 | <input type="checkbox"/> 該当しない | <input type="checkbox"/> 該当する |
| 警告 | 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血管悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与前が適切と判断される症例についてのみ投与前すること。また、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与前を開始すること。 | <input type="checkbox"/> はい | <input type="checkbox"/> いいえ ⇒本剤を投与前しないでください。 |
| | 本剤の投与前により間質性肺炎、自殺企図があらわれることがあるので、十分留意し、患者に対し副作用発現の可能性について十分説明すること。 | <input type="checkbox"/> はい | <input type="checkbox"/> いいえ ⇒本剤を投与前しないでください。 |
| 効能又は効果 | | | |
| 診断名 | <input type="checkbox"/> 真性多血症（既存治療が効果不十分又は不適当な場合に限る） | <input type="checkbox"/> それ以外 | 本剤の適応は「真性多血症（既存治療が効果不十分又は不適当な場合に限る）」です。国内ではそれ以外の使用は認められておりませんので、別の治療法をご検討ください。 |
| 特定の背景を有する患者に関する確認事項 | | | |
| 中枢・精神神経障害のある患者又はその既往歴のある患者 | <input type="checkbox"/> 該当しない | <input type="checkbox"/> 該当する | 中枢・精神神経障害が増悪することがあります。 |
| 痙攣発作のある患者 | <input type="checkbox"/> 該当しない | <input type="checkbox"/> 該当する | 症状が増悪することがあります。 |
| 甲状腺機能障害又はその既往歴のある患者 | <input type="checkbox"/> 該当しない | <input type="checkbox"/> 該当する | 甲状腺機能障害が悪化することがあります。 |
| 骨髄機能抑制のある患者 | <input type="checkbox"/> 該当しない | <input type="checkbox"/> 該当する | 重度の白血球減少、血小板減少を起こすことがあり、感染症や出血傾向を合併しやすい場合があります。 |
| 糖尿病の患者又はその既往歴、家族歴のある患者、耐糖能障害のある患者 | <input type="checkbox"/> 該当しない | <input type="checkbox"/> 該当する | 糖尿病が増悪又は発症するおそれがあります。 |
| 心疾患のある患者又はその既往歴のある患者 | <input type="checkbox"/> 該当しない | <input type="checkbox"/> 該当する | 心疾患が増悪することがあります。 |
| 間質性肺炎のある患者又はその既往歴のある患者 | <input type="checkbox"/> 該当しない | <input type="checkbox"/> 該当する | 間質性肺炎が増悪又は再発することがあります。 |
| 自己免疫疾患（ただし自己免疫性肝炎を除く）又はその素因のある患者 | <input type="checkbox"/> 該当しない | <input type="checkbox"/> 該当する | 定期的に検査を行うなど観察を十分にを行い、慎重に投与前してください。疾患が増悪又は顕性化することがあります。 |
| 高血圧症の患者 | <input type="checkbox"/> 該当しない | <input type="checkbox"/> 該当する | 脳出血等の脳血管障害があらわれることがあります。 |
| アレルギー素因のある患者 | <input type="checkbox"/> 該当しない | <input type="checkbox"/> 該当する | |
| 重度の腎機能障害のある患者 | <input type="checkbox"/> 該当しない | <input type="checkbox"/> 該当する | 重度の腎機能障害のある患者では、腎障害が悪化するおそれがあります。 |
| 重度の肝機能障害のある患者（ただし非代償性肝疾患の患者又は自己免疫性肝炎の患者を除く） | <input type="checkbox"/> 該当しない | <input type="checkbox"/> 該当する | 重度の肝機能障害のある患者（ただし非代償性肝疾患の患者又は自己免疫性肝炎の患者を除く）では、肝障害が悪化するおそれがあります。 |
| 生殖能を有する者 | <input type="checkbox"/> 該当しない | <input type="checkbox"/> 該当する | 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与前中及び最終投与前後一定期間は適切な避妊法を用いるように指導してください。 |
| 妊婦 | <input type="checkbox"/> 該当しない | <input type="checkbox"/> 該当する | 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与前してください。本剤のカニクイザルを用いた胚・胎児発生に関する実験において、AUC比較で臨床曝露量未満に相当する用量から流産及び胚死亡が認められています*。 |
| 授乳婦 | <input type="checkbox"/> 該当しない | <input type="checkbox"/> 該当する | 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討してください。他のインターフェロン製剤においてラットで乳汁中への移行が認められています。 |
| 小児等 | <input type="checkbox"/> 該当しない | <input type="checkbox"/> 該当する | 小児等を対象とした臨床試験は実施していません。 |
| 高齢者 | <input type="checkbox"/> 該当しない | <input type="checkbox"/> 該当する | 患者の状態を十分に観察しながら、慎重に投与前してください。一般に、生理機能が低下しています。 |

*カニクイザルを用いた胚・胎児発生に関する試験において、妊娠カニクイザルの器官形成期（妊娠20～48日）に、週2回の頻度でベスレミを皮下投与前した結果、損傷量及び体重減少、並びに流産及び胚・胎児死亡が0.675 mg/kg及び2 mg/kgで認められています¹⁾。

1) 社内資料：生殖発生毒性[承認時評価資料]

● 投与前の確認事項

国内第Ⅱ相試験(A19-201試験)における組み入れ基準

標準的な治療が困難な真性多血症患者を対象とした、国内第Ⅱ相試験(A19-201試験)における「標準的な治療が困難」の定義は以下のとおりでした。

試験概要は、参考資料 臨床試験 国内第Ⅱ相試験(A19-201試験)(53～58ページ)をご参照ください。

- ①長期の治療が想定される若年患者。
- ②リスク分類が低リスクであるものの疾患に関連する症状及び徴候により細胞減少療法が推奨される患者。
- ③ヒドロキシカルバミドの治療歴があり、欧州白血病ネット(ELN)基準に基づくヒドロキシカルバミドに不耐容の患者。なお、症候性脾腫を有する患者及びELN基準に基づきヒドロキシカルバミドに治療抵抗性の患者は除外された。

国内第Ⅲ相試験(A23-301試験)における組み入れ基準

標準的な治療が困難な真性多血症患者を対象とした、国内第Ⅲ相試験(A23-301試験)では、既存治療が効果不十分又は不適當な真性多血症患者が対象とされました。なお、症候性脾腫を有する患者及びルキソリチニブリン酸塩による治療歴のある患者は除外されました。

試験概要は、参考資料 臨床試験 国内第Ⅲ相試験(A23-301試験)(59～64ページ)をご参照ください。

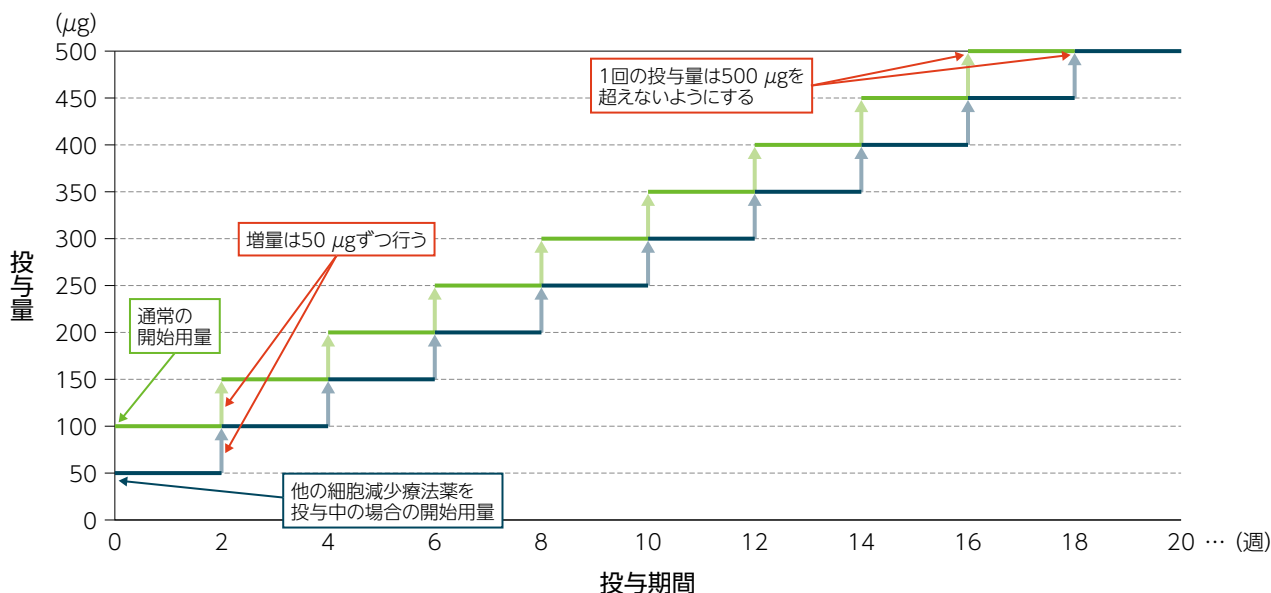
● 投与にあたっての注意事項

用法及び用量

以下のA法又はB法により皮下投与してください。

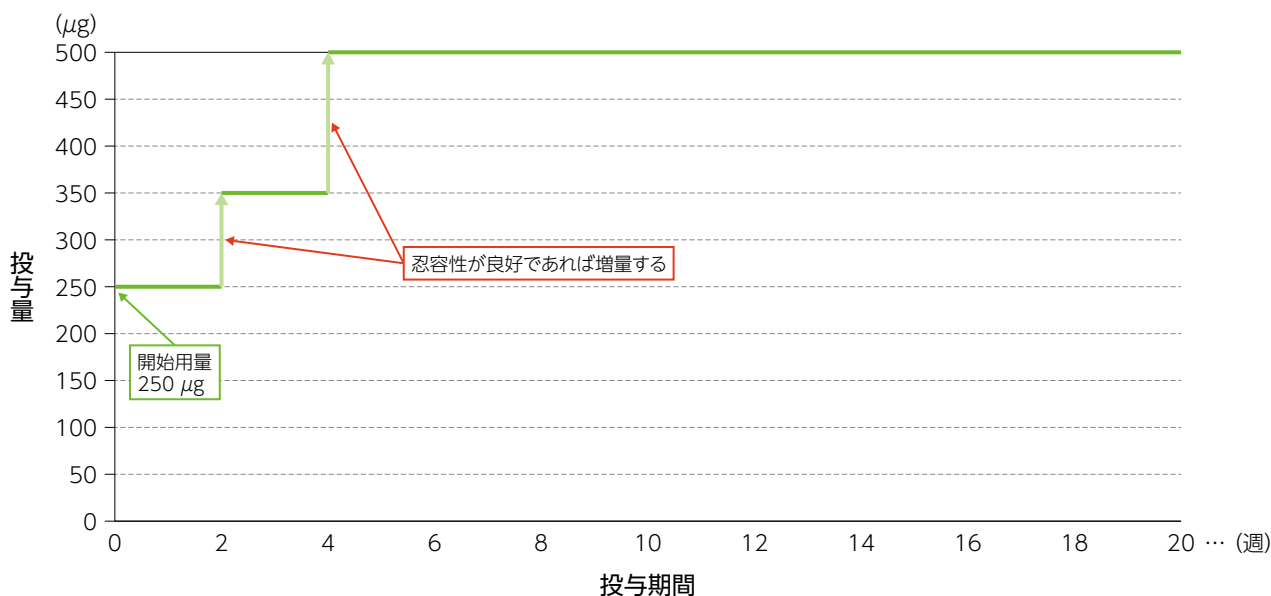
A法：通常、成人には、ロペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え) (インターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え))として1回100 μg (他の細胞減少療法薬を投与中の場合は50 μg) を開始用量とし、2週に1回投与してください。患者の状態により適宜増減としますが、増量は50 μg ずつ行い、1回500 μg を超えないようにしてください。

● 増量のイメージ



B法：通常、成人には、ロペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え) (インターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え))として1回250 μg を開始用量とし、忍容性が良好であれば2週後に1回350 μg 、さらに2週後に1回500 μg 、以降は2週に1回500 μg を投与してください。なお、患者の状態により適宜減量してください。

● 増量のイメージ



● 投与にあたっての注意事項

用法及び用量に関連する注意

本剤投与中は、定期的に血液学的検査を実施し、好中球数、血小板数、ヘモグロビン量を確認し、用量を調整してください。

本剤の投与方法(A法又はB法)について、電子添文の「17.臨床成績」の項の内容等を熟知した上で選択してください。A法で投与する場合は50 µgずつ増減してください。また、B法で投与する場合は、下表に従い増減してください。

● 増量・減量時の用量

| 1段階減量の用量(µg) | 用量(µg) | 1段階増量の用量(µg) |
|--------------|--------|--------------|
| 350 | 500 | — |
| 250 | 350 | 500 |
| 200 | 250 | 350 |
| 150 | 200 | 250 |
| 100 | 150 | 200 |
| — | 100 | 150 |

本剤の投与中に副作用があらわれた場合は、以下の基準を参考に、本剤を休薬又は減量してください。

● 本剤の用量調節基準

| 副作用 | 程度 ^{注1)} | 用量調節及び処置 |
|----------|--------------------------------|--|
| 好中球減少 | 好中球数 750/mm ³ 未満 | 用量を50 µg又は1段階 ^{注2)} 減量することを考慮する。 |
| | 好中球数 500/mm ³ 未満 | グレード1以下に回復するまで休薬する。回復後に投与を再開する場合、休薬前の用量から50 µg又は1段階 ^{注2)} 減量する。 |
| 上記以外の副作用 | グレード2 | 用量を50 µg又は1段階 ^{注2)} 減量することを考慮する。 |
| | グレード3以上 | グレード1以下に回復するまで休薬する。回復後に投与を再開する場合、休薬前の用量から50 µg又は1段階 ^{注2)} 減量する。 |

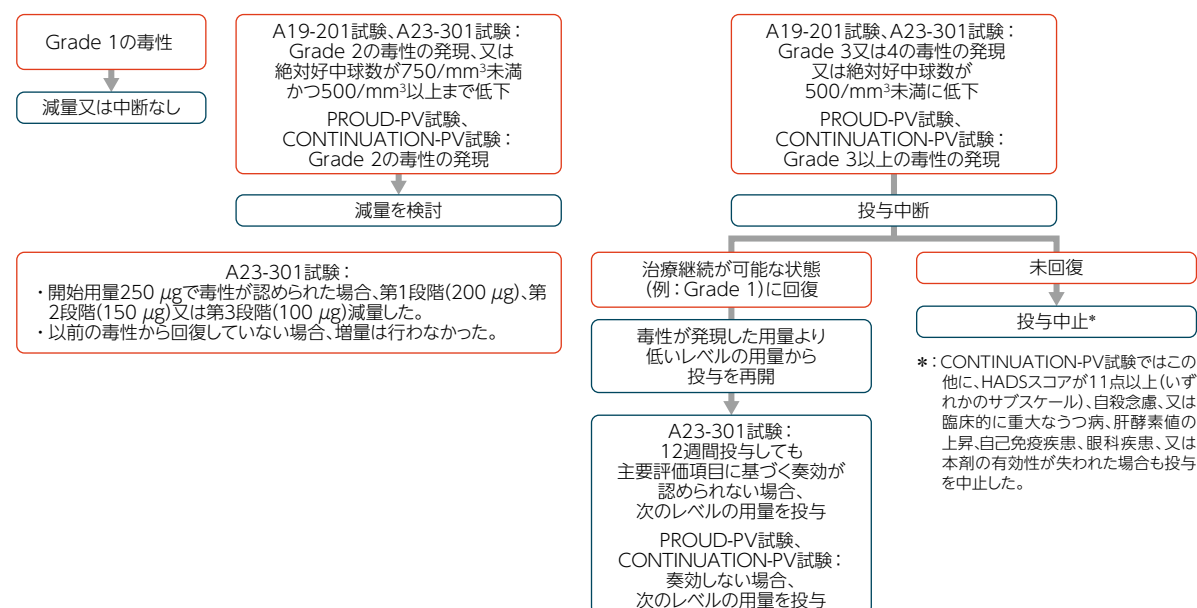
注1)グレードはCommon Terminology Criteria for Adverse Events(CTCAE) v5.0に準じる。

注2)A法で投与する場合は50 µg、B法で投与する場合は1段階減量すること。

他の細胞減少療法薬を投与中の患者においてB法で本剤を投与する場合は、本剤の投与前に他の細胞減少療法薬の投与を終了すること。

【参考情報】臨床試験における減量・中止基準は以下のとおりでした。

● 臨床試験における減量・中止基準



薬剤調製時の注意

本剤は他の製剤との混注を行わないでください。

薬剤投与時の注意

注射部位を腹部、大腿等広範に求め、同一部位に短期間に繰り返し投与しないでください。

● 注意すべき副作用とその対策

本剤に係る医薬品リスク管理計画書における安全性検討事項

重要な特定されたリスク

1. 肝機能障害
2. 甲状腺機能障害
3. 精神神経障害
4. 眼障害
5. 心臓障害
6. 間質性肺疾患
7. 重度の皮膚障害
8. 骨髄抑制
9. 感染症
10. 消化管障害
11. 糖尿病
12. 出血
13. 急性腎障害
14. 血栓塞栓症
15. 自己免疫疾患
16. 溶血性尿毒症症候群・血栓性血小板減少性紫斑病
17. 過敏症

● 注意すべき副作用とその対策

1. 肝機能障害※

※MedDRA SMQの「肝障害(狭域及び広域)」に該当する副作用(基本語(PT))を集計しました。

ポイント

本剤による副作用発現のリスク

- ・他のインターフェロン製剤において肝機能障害の発現が報告されており、当該事象が発現する可能性が否定できません。

注意すべき症状

- ・以下のような症状があらわれた場合には、直ちに医師・薬剤師に連絡するよう患者に指導してください¹⁾。
倦怠感、食欲不振、発熱、黄疸、発疹、吐き気・嘔吐、かゆみなど

必要なモニタリング・検査スケジュール

- ・投与開始前及び投与中は定期的に臨床検査を行ってください。
- ・ペグ化インターフェロン投与患者では血清中の肝酵素値増加が観察されるため、承認時の臨床試験において以下の項目をスクリーニング時、各評価時、早期中止時、(可能ならば)追跡時に測定しました^{*1}。
検査項目: 肝酵素値[アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、
γ-グルタミルトランスフェラーゼ(GGT)]、総ビリルビン

^{*1} 検査頻度は、国内第Ⅱ相試験(A19-201試験)の検査スケジュール(55ページ)、国内第Ⅲ相試験(A23-301試験)の検査スケジュール(61ページ)をご参照ください。

副作用発現時の処置

- ・観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤を休薬又は減量し、症状に応じて投与を中止するなど適切な処置を行ってください^{*2}。
- ・黄疸や著しいトランスアミナーゼの上昇を伴う肝機能障害があらわれた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行ってください。
- ・承認時の臨床試験において、本剤の減量にもかかわらず、肝酵素値の増加が進展し、臨床的に意義のある場合や直接ビリルビン増加を伴う場合、各症例の試験を中止しました。

^{*2} 用量調節基準は、用法及び用量に関連する注意(14ページ)をご参照ください。

1) 厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬物性肝障害(肝細胞障害型薬物性肝障害、胆汁うっ滞型薬物性肝障害、混合型薬物性肝障害、急性肝不全、薬物起因の他の肝疾患), 平成20年4月(令和元年9月改定)
https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1i01_r01.pdf

発現頻度

- ・国内第Ⅱ相試験(A19-201試験)、国内第Ⅲ相試験(A23-301試験)において、Grade 3以上の肝機能障害及び重篤な肝機能障害の発現は認められませんでした。
- ・海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(PEGINVERA試験)において、Grade 3以上かつ重篤な肝機能障害は、トランスアミナーゼ上昇1例(2.0%)でした。
- ・海外第Ⅲ相試験(PROUD-PV試験)において、Grade 3以上の肝機能障害は、GGT増加5例(3.9%)、ALT増加、肝酵素上昇、AST増加各1例(0.8%)でした。
- ・海外第Ⅲ相試験(CONTINUATION-PV試験)において、Grade 3以上の肝機能障害は、GGT増加、ALT増加各5例(5.3%)、AST増加2例(2.1%)でした。
- ・海外第Ⅲ相試験(PROUD-PV試験、CONTINUATION-PV試験)において重篤な肝機能障害の発現は認められませんでした。

肝機能障害の発現状況

国内第Ⅱ相試験 (A19-201試験)

| 項目 | N=29 | |
|---------|----------|-----------|
| | 全Grade | Grade 3以上 |
| 肝機能障害 | 14(48.3) | 0 |
| ALT増加 | 6(20.7) | 0 |
| AST増加 | 5(17.2) | 0 |
| 肝機能検査異常 | 4(13.8) | 0 |
| GGT増加 | 3(10.3) | 0 |
| 肝酵素上昇 | 1(3.4) | 0 |
| 肝機能異常 | 1(3.4) | 0 |

MedDRA version 23.0
CTCAE v 5.0

例数(%)

国内第Ⅲ相試験 (A23-301試験)

| 項目 | N=21 | |
|-------|----------|-----------|
| | 全Grade | Grade 3以上 |
| 肝機能障害 | 10(47.6) | 0 |
| AST増加 | 6(28.6) | 0 |
| ALT増加 | 5(23.8) | 0 |
| GGT増加 | 2(9.5) | 0 |
| 肝機能異常 | 2(9.5) | 0 |
| 肝障害 | 1(4.8) | 0 |
| 肝損傷 | 1(4.8) | 0 |

MedDRA version 27.0
CTCAE v 5.0

例数(%)

海外第Ⅲ相試験 (PROUD-PV試験)

| 項目 | N=127 | |
|-----------------|----------|-----------|
| | 全Grade | Grade 3以上 |
| 肝機能障害 | 23(18.1) | 5(3.9) |
| GGT増加 | 12(9.4) | 5(3.9) |
| ALT増加 | 7(5.5) | 1(0.8) |
| 肝酵素上昇 | 7(5.5) | 1(0.8) |
| AST増加 | 6(4.7) | 1(0.8) |
| 肝障害 | 2(1.6) | 0 |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 1(0.8) | 0 |

MedDRA version 18.1
CTCAE v 4.0

例数(%)

● 注意すべき副作用とその対策

発現時期・持続期間(全Grade)

| 試験名 | 発現時期(日) ^{注)} | | 持続期間(日) ^{注)} | |
|----------------------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|------------------|
| | 件数 | 中央値 (最小値、最大値) | 件数 | 中央値 (最小値、最大値) |
| 国内第Ⅱ相試験 (A19-201試験) N=29 | 20 | 98.5 (29、211) | 13 ^{※1} | 15 (1、239) |
| 国内第Ⅲ相試験 (A23-301試験) N=21 | 17 | 57 (17、155) | 4 ^{※2} | 57.5 (15、113) |
| 海外第Ⅲ相試験 (PROUD-PV試験) N=127 | 35 | 126 (0、336) | 31 ^{※3} | 56 (15、355) |

※1 転帰：回復13件(100%)

※2 転帰：回復4件(100%)

※3 転帰：回復24件(77.4%)、回復(後遺症あり)7件(22.6%)

注)同一症例で同一事象が複数回発現した場合は、初発のみで集計した

2. 甲状腺機能障害※

※MedDRA SOCの「内分泌障害」に該当する副作用(PT)を集計しました。

ポイント

本剤による副作用発現のリスク

- ・他のインターフェロン製剤において甲状腺機能障害の発現が報告されており、当該事象が発現する可能性が否定できません。
- ・重大な副作用として、甲状腺機能亢進(1%未満)又は低下(2.6%)が増悪又は発症することがあります。

注意すべき症状

- ・甲状腺機能低下症では、甲状腺腫、動作緩慢、体重増加、眼瞼浮腫、嚙声、皮膚の乾燥、耐寒能低下、徐脈、心電図では低電位、血液生化学所見で総コレステロールやCK値の上昇、また、女性では月経過多などが認められることがあります¹⁾。
- ・甲状腺機能亢進症では、安静時の頻脈、不整脈、心房細動、発汗過多が認められることがあります²⁾。また、皮膚は湿潤で温かくなり、血圧は一般に収縮期血圧は上がり、拡張期血圧は下がって、脈圧が大きくなります²⁾。

必要なモニタリング・検査スケジュール

- ・インターフェロン製剤は甲状腺機能低下症及び甲状腺機能亢進症を比較的好ききたしうる薬剤とされるため、投与前に抗甲状腺自己抗体である抗サイログロブリン(Tg)抗体、抗甲状腺ペルオキシダーゼ(TPO)抗体や、TSH、FT₄、FT₃を測定しておくことが望ましいとされています。投与後は、定期的(数カ月に1回程度)、あるいは疑わしい症状・所見がみられた時に測定してください^{1,2)}。
- ・承認時の臨床試験において以下の項目を測定しました^{※1}。

検査項目：TSH(甲状腺刺激ホルモン)、FT₄(遊離サイロキシン)など

※1 検査頻度は、国内第Ⅱ相試験(A19-201試験)の検査スケジュール(55ページ)、国内第Ⅲ相試験(A23-301試験)の検査スケジュール(61ページ)をご参照ください。

副作用発現時の処置

- ・観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤を休薬又は減量し、症状に応じて投与を中止するなど適切な処置を行ってください^{※2}。
- ※2 用量調節基準は、用法及び用量に関連する注意(14ページ)をご参照ください。
- ・甲状腺機能の管理が難しい場合には、投与の中止を考慮してください。
- ・なお、投与再開については、必要に応じて専門医に相談ください^{1,2)}。

1)厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 甲状腺機能低下症, 平成21年5月(令和4年2月改定)
<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1d37.pdf>

2)厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 甲状腺中毒症, 平成21年5月(令和4年2月改定)
<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1d33.pdf>

● 注意すべき副作用とその対策

発現頻度

- ・国内第Ⅱ相試験(A19-201試験)、国内第Ⅲ相試験(A23-301試験)、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(PEGINVERA試験)、海外第Ⅲ相試験(PROUD-PV試験、CONTINUATION-PV試験)において、Grade 3以上の甲状腺機能障害及び重篤な甲状腺機能障害の発現は認められませんでした。

▶ 甲状腺機能障害の発現状況

国内第Ⅱ相試験(A19-201試験)

| 項目 | N=29 | |
|----------|---------|-----------|
| | 全Grade | Grade 3以上 |
| 内分泌障害 | 3(10.3) | 0 |
| 甲状腺機能低下症 | 2(6.9) | 0 |
| 無痛性甲状腺炎 | 1(3.4) | 0 |

MedDRA version 23.0
CTCAE v 5.0

例数(%)

国内第Ⅲ相試験(A23-301試験)

| 項目 | N=21 | |
|---------------|---------|-----------|
| | 全Grade | Grade 3以上 |
| 内分泌障害 | 4(19.0) | 0 |
| 甲状腺機能検査異常 | 2(9.5) | 0 |
| 血中甲状腺刺激ホルモン増加 | 2(9.5) | 0 |
| 血中甲状腺刺激ホルモン減少 | 1(4.8) | 0 |

MedDRA version 27.0
CTCAE v 5.0

例数(%)

海外第Ⅲ相試験(PROUD-PV試験)

| 項目 | N=127 | |
|----------|--------|-----------|
| | 全Grade | Grade 3以上 |
| 内分泌障害 | 4(3.1) | 0 |
| 甲状腺機能低下症 | 2(1.6) | 0 |
| 甲状腺機能亢進症 | 1(0.8) | 0 |
| 甲状腺炎 | 1(0.8) | 0 |

MedDRA version 18.1
CTCAE v 4.0

例数(%)

発現時期・持続期間(全Grade)

| 試験名 | 発現時期(日) ^{注)} | | 持続期間(日) ^{注)} | |
|----------------------------------|-----------------------|-------------------|-----------------------|------------------|
| | 件数 | 中央値 (最小値、最大値) | 件数 | 中央値 (最小値、最大値) |
| 国内第Ⅱ相試験 (A19-201試験) N=29 | 3 | 336 (85、365) | 0 | — |
| 国内第Ⅲ相試験 (A23-301試験) N=21 | 5 | 141 (85、169) | 3 ^{*1} | 29 (26、29) |
| 海外第Ⅲ相試験 (PROUD-PV試験) N=127 | 4 | 188.5 (87、294) | 2 ^{*2} | 99.5 (29、170) |

※1 転帰：回復3件(100%)

※2 転帰：回復2件(100%)

注)同一症例で同一事象が複数回発現した場合は、初発のみで集計した

症例報告

国内第Ⅱ相試験(A19-201試験)

| 患者背景 | | | |
|--------------------|---|---------|------------|
| 性別/年齢 | 50代・男性 | ベスレミ投与量 | 100~300 μg |
| 前治療歴 | なし | | |
| 重篤な有害事象 | なし | | |
| 症例経過 | | | |
| Day 1 | ベスレミによる治療を開始。 | | |
| Day 85 | 無痛性甲状腺炎(Grade 1、非重篤)と診断された。 ベスレミと関連する可能性があると判定された。 | | |
| Day 113 | 本事象によりベスレミの投与を中止。 | | |
| Day 169 (試験終了時) | 本事象は試験終了時点でも継続していた。 | | |

● 注意すべき副作用とその対策

3. 精神神経障害※

※MedDRA SOCの「精神障害」及び「神経系障害」に該当する副作用(PT)を集計しました。

ポイント

本剤による副作用発現のリスク

- ・他のインターフェロン製剤において精神神経障害の発現が報告されており、当該事象が発現する可能性が否定できません。
- ・重大な副作用として、抑うつ(頻度不明)、うつ病(1%未満)、自殺企図(頻度不明)があらわれることがあります。また、躁状態(頻度不明)、攻撃的行動(頻度不明)があらわれ、他害行為に至ることがあります。

注意すべき症状

- ・多くの場合、抑うつ状態に不眠や軽い焦燥感が先行します¹⁻³⁾。寝つきの悪さや、日中のいらいら(こらえ性がなくなる)が出現した場合、早期にベンゾジアゼピン系睡眠薬や抗不安薬を使用することが推奨されます。まれに、明らかな前兆もなく激昂したり、投げやりな態度、衝動的行為(入院中の無断外泊や飲酒など)、自殺企図がみられたりする場合がありますが、その場合も注意深く観察すると、不眠と焦燥の先行があるとされています⁴⁾。

必要なモニタリング・検査スケジュール

- ・投与前に既往歴等を確認してください。
- ・承認時の臨床試験において、海外第I/II相試験(PEGINVERA試験)を除く3試験では、不安・抑うつ尺度(HADS)を用いて各症例の不安、抑うつについて評価しました^{*1}。

検査項目: 不安・抑うつ(HADSスコア)

^{*1} 検査頻度は、国内第II相試験(A19-201試験)の検査スケジュール(55ページ)をご参照ください。

副作用発現時の処置

- ・抑うつ、自殺企図をはじめ、躁状態、攻撃的行動、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等の精神神経症状発現の可能性について患者及びその家族に十分理解させ、これらの症状があらわれた場合には直ちに連絡するように注意を与えてください。
- ・意識障害、失神、昏睡、錯乱等を発現することがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転、機械の操作になるべく従事させないよう注意してください。
- ・観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤を休薬又は減量し、症状に応じて投与を中止するなど適切な処置を行ってください^{*2}。
- ^{*2} 用量調節基準は、用法及び用量に関連する注意(14ページ)をご参照ください。
- ・不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等があらわれた場合には投与を中止するなど、投与継続の可否について慎重に検討してください。また、これらの症状が認められた場合には、投与終了後も観察を継続することが望ましいとされています。
- ・精神症状の出現とともにインターフェロン製剤を中止、又は減量することが推奨されています^{1-3,5)}。
- ・必要に応じて、精神科医と連携を行ってください。

1)大坪天平. 精神科治療学. 1996; 11(2): 121-131.

2)大坪天平 他. 精神科治療学. 1998; 13(2): 143-150.

3)大坪天平. 肝胆臓. 2002; 45(6): 1063-1069.

4)厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤惹起性うつ病, 平成20年6月
<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1j05.pdf>

5)高木洲一郎. 精神医学. 1995; 37(4): 344-358.

●不安・抑うつ尺度(HADS)

患者の不安、抑うつを評価するための患者の自己申告による質問票。各質問には4段階(0~3点の尺度)で回答し、最大スコアは抑うつスケール、不安スケールともに21点。スコア11以上は気分障害を有する可能性を示し、スコア8~10はスケールによって抑うつ又は不安が存在することを示唆する。

(A: 不安に関する評価項目、D: うつ病に関する評価項目)

| | | | | | | | | |
|---|-----------------------------|----------------|---|----------------------|---|-------------------|---|-------------------|
| A | 緊張感がありますか? | | | | | | | |
| | 3 | ほとんどいつもある | 2 | しばしばある | 1 | 時々ある | 0 | 全くない |
| D | 以前楽しんでたことを今も楽しめますか? | | | | | | | |
| | 0 | 以前と全く同じように楽しめる | 1 | 以前ほど楽しめない | 2 | 少ししか楽しめない | 3 | ほとんど楽しめない |
| A | 何か恐ろしいことが今にも起きそうな恐怖感がありますか? | | | | | | | |
| | 3 | ひどい恐怖感が確実にある | 2 | あるが、それほどひどくない | 1 | 少しあるが、気にならない | 0 | 全くない |
| D | 物事の面白い側面に気づき、笑うことができますか? | | | | | | | |
| | 0 | 以前と同じように笑える | 1 | 以前ほど笑えない | 2 | 明らかに以前ほど笑えない | 3 | 全く笑えない |
| A | 心配ごとがありますか? | | | | | | | |
| | 3 | ほとんどいつもある | 2 | しばしばある | 1 | 時々ある | 0 | ほとんどない |
| D | 陽気な気分になりますか? | | | | | | | |
| | 3 | 全くならない | 2 | あまりならない | 1 | 時々なる | 0 | ほとんどいつもある |
| A | くつろいでリラックスできますか? | | | | | | | |
| | 0 | 常にできる | 1 | たいていできる | 2 | あまりならない | 3 | 全くできない |
| D | 思考や動作が遅くなったように感じますか? | | | | | | | |
| | 3 | ほぼ常に感じる | 2 | しばしば感じる | 1 | 時々感じる | 0 | 全く感じない |
| A | 胃が痛くなるような恐怖感がありますか? | | | | | | | |
| | 0 | 全くない | 1 | 時々ある | 2 | かなりある | 3 | しばしばある |
| D | 自分の身なりに関心がなくなりましたか? | | | | | | | |
| | 3 | 全く関心がなくない | 2 | 本来あるべきレベルまでは気を配っていない | 1 | あまり気を配っていないかもしれない | 0 | 今までと同じくらいに気を配っている |
| A | じっとしていられないような落ち着かない感じがしますか? | | | | | | | |
| | 3 | 非常に強く感じる | 2 | かなり感じる | 1 | あまり感じない | 0 | 全くない |
| D | 物事を楽しみに待つことができますか? | | | | | | | |
| | 0 | 以前と同じようにできる | 1 | 以前ほどできない | 2 | 明らかに以前ほどできない | 3 | ほとんどできない |
| A | 突然パニックに陥りますか? | | | | | | | |
| | 3 | 非常によくある | 2 | かなりある | 1 | あまりない | 0 | 全くない |
| D | 好きな本やラジオ、テレビ番組を楽しむことができますか? | | | | | | | |
| | 0 | たいてい楽しめる | 1 | 時々楽しめる | 2 | あまり楽しめない | 3 | ほとんど楽しめない |

臨床試験におけるHADSスコアの基準(参考)

| | 国内第Ⅱ相試験 (A19-201試験) | 海外第Ⅲ相試験 (PROUD-PV試験) | 海外第Ⅲ相試験 (CONTINUATION-PV試験) |
|--------------------|---|--|--|
| 両サブスケールともに0~7 | ・スクリーニング時: 試験に組み入れた。 | ・スクリーニング時: 試験に組み入れた。 ・試験期間: 試験を継続した。 | 試験を継続した。 |
| サブスケールの片方又は両方で8~10 | 精神科医の評価を受け、各症例の状態に応じて以下を判断した。 ・スクリーニング時: 試験への組み入れの適格/不適格 | 精神科医の評価を受け、各症例の状態に応じて以下を判断した。 ・スクリーニング時: 試験への組み入れの適格/不適格 ・試験期間: 試験の継続/中止 | 精神科医の評価を受け、各症例の状態に応じて試験の継続/中止を判断した。 |
| サブスケールの片方又は両方で11以上 | ・スクリーニング時: 試験組み入れ不可とした。 | ・スクリーニング時: 試験組み入れ不可とした。 ・試験期間: 試験を中止した。 | ・スクリーニング時: 試験組み入れ不可とした。 ・試験期間: 試験を中止した。 |

● 注意すべき副作用とその対策

発現頻度

- 国内第Ⅱ相試験(A19-201試験)、国内第Ⅲ相試験(A23-301試験)、海外第Ⅲ相試験(PROUD-PV試験、CONTINUATION-PV試験)において、Grade 3以上の精神神経障害及び重篤な精神神経障害の発現は認められませんでした。
- 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(PEGIVERA試験)において、Grade 3以上の精神神経障害はうつ病3例(5.9%)でした。うつ病の3例中2例(3.9%)および急性ストレス反応1例(2.0%)は重篤な精神神経障害でした。

▶ 精神神経障害の発現状況

国内第Ⅱ相試験(A19-201試験)

| 項目 | N=29 | |
|-------------|---------|-----------|
| | 全Grade | Grade 3以上 |
| 精神障害及び神経系障害 | 3(10.3) | 0 |
| 不眠症 | 2(6.9) | 0 |
| 不安 | 1(3.4) | 0 |
| 浮動性めまい | 1(3.4) | 0 |
| 頭痛 | 1(3.4) | 0 |

MedDRA version 23.0
CTCAE v 5.0

例数(%)

国内第Ⅲ相試験(A23-301試験)

| 項目 | N=21 | |
|-------------|--------|-----------|
| | 全Grade | Grade 3以上 |
| 精神障害及び神経系障害 | 1(4.8) | 0 |
| うつ病 | 1(4.8) | 0 |

MedDRA version 27.0
CTCAE v 5.0

例数(%)

海外第Ⅲ相試験(PROUD-PV試験)

| 項目 | N=127 | |
|-------------|----------|-----------|
| | 全Grade | Grade 3以上 |
| 精神障害及び神経系障害 | 16(12.6) | 0 |
| 頭痛 | 4(3.1) | 0 |
| 浮動性めまい | 3(2.4) | 0 |
| 不安 | 2(1.6) | 0 |
| 気分動揺 | 2(1.6) | 0 |
| 傾眠 | 2(1.6) | 0 |
| 不眠症 | 1(0.8) | 0 |
| 気分変化 | 1(0.8) | 0 |
| 感情的苦悩 | 1(0.8) | 0 |
| 神経根障害 | 1(0.8) | 0 |

MedDRA version 18.1
CTCAE v 4.0

例数(%)

発現時期・持続期間(全Grade)

- ・国内第Ⅲ相試験(A23-301試験)における精神神経障害1件の発現時期は155日、転帰は未回復でした。

| 試験名 | 発現時期(日) ^{注)} | | 持続期間(日) ^{注)} | |
|----------------------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|------------------|
| | 件数 | 中央値 (最小値、最大値) | 件数 | 中央値 (最小値、最大値) |
| 国内第Ⅱ相試験 (A19-201試験) N=29 | 5 | 71 (31、155) | 3 ^{*1} | 43 (12、153) |
| 海外第Ⅲ相試験 (PROUD-PV試験) N=127 | 17 | 42 (1、301) | 16 ^{*2} | 11 (1、267) |

※1 転帰：回復3件(100%)

※2 転帰：回復16件(100%)

注)同一症例で同一事象が複数回発現した場合は、初発のみで集計した

● 注意すべき副作用とその対策

4. 眼障害※

※MedDRA SOCの「眼障害」に該当する副作用(PT)を集計しました。

ポイント

本剤による副作用発現のリスク

- ・他のインターフェロン製剤において眼障害の発現が報告されており、当該事象が発現する可能性が否定できません。
- ・重大な副作用として、網膜症(頻度不明)等があらわれることがあります。

注意すべき症状

- ・網膜出血、軟性白斑及び糖尿病網膜症の増悪に注意してください。
- ・視力低下・霧視、調節障害、色覚障害、夜盲、視野狭窄、暗点、光視症、変視症が起こった場合は、速やかに医師の診察を受けるよう患者を指導してください。また、眼科医に紹介し、診断と症状の程度を確認してもらうようにしてください¹⁾。

必要なモニタリング・検査スケジュール

- ・網膜症等の眼障害があらわれることがあるので、定期的に眼底検査を行うなど観察を十分に行ってください。
- ・承認時の臨床試験において以下の項目を測定しました^{※1}。
検査項目：視力検査、細隙灯検査、眼圧測定、眼底検査
※1 検査頻度は、国内第Ⅱ相試験(A19-201試験)の検査スケジュール(55ページ)、国内第Ⅲ相試験(A23-301試験)の検査スケジュール(61ページ)をご参照ください。
- ・眼科検査を実施する際は、眼科医と連携して実施してください。

副作用発現時の処置

- ・観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤を休薬又は減量し、症状に応じて投与を中止するなど適切な処置を行ってください^{※2}。
※2 用量調節基準は、用法及び用量に関連する注意(14ページ)をご参照ください。
- ・副作用と診断された場合は、引き続き眼科医に症状の推移を注意深く観察してもらい、必要に応じ適切な治療を行ってください¹⁾。

1)厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 網膜・視路障害, 平成22年3月(令和5年4月改定)
https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1o01_r05.pdf

発現頻度

- 国内第Ⅱ相試験(A19-201試験)、国内第Ⅲ相試験(A23-301試験)、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(PEGINVERA試験)、海外第Ⅲ相試験(PROUD-PV試験、CONTINUATION-PV試験)において、Grade 3以上の眼障害及び重篤な眼障害の発現は認められませんでした。

▶ 眼障害の発現状況

国内第Ⅱ相試験(A19-201試験)

| 項目 | N=29 | |
|------|---------|-----------|
| | 全Grade | Grade 3以上 |
| 眼障害 | 1 (3.4) | 0 |
| 網膜出血 | 1 (3.4) | 0 |

MedDRA version 23.0
CTCAE v 5.0

例数(%)

国内第Ⅲ相試験(A23-301試験)

| 項目 | N=21 | |
|-------|---------|-----------|
| | 全Grade | Grade 3以上 |
| 眼障害 | 1 (4.8) | 0 |
| 網膜凶異常 | 1 (4.8) | 0 |

MedDRA version 27.0
CTCAE v 5.0

例数(%)

海外第Ⅲ相試験(PROUD-PV試験)

| 項目 | N=127 | |
|-------|---------|-----------|
| | 全Grade | Grade 3以上 |
| 眼障害 | 3 (2.4) | 0 |
| ドライアイ | 2 (1.6) | 0 |
| 霧視 | 1 (0.8) | 0 |

MedDRA version 18.1
CTCAE v 4.0

例数(%)

発現時期・持続期間(全Grade)

- 国内第Ⅱ相試験(A19-201試験)における眼障害1件の発現時期は366日、持続期間は126日、転帰は回復でした。
- 国内第Ⅲ相試験(A23-301試験)における眼障害1件の発現時期は49日、転帰は軽快でした。

| 試験名 | 発現時期(日) ^{注)} | | 持続期間(日) ^{注)} | |
|----------------------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|------------------|
| | 件数 | 中央値 (最小値、最大値) | 件数 | 中央値 (最小値、最大値) |
| 海外第Ⅲ相試験 (PROUD-PV試験) N=127 | 3 | 56 (1,371) | 1 ^{*1} | ※2 |

※1 転帰：回復 1件(100%)

※2 持続期間：185日

注)同一症例で同一事象が複数回発現した場合は、初発のみで集計した

● 注意すべき副作用とその対策

5. 心臓障害※

※MedDRA SOCの「心臓障害」に該当する副作用(PT)を集計しました。

ポイント

本剤による副作用発現のリスク

- ・他のインターフェロン製剤において心臓障害の発現が報告されており、当該事象が発現する可能性が否定できません。
- ・重大な副作用として、心筋症、心不全、心筋梗塞、狭心症、不整脈(心房細動、心室性頻脈等)等(頻度不明)があらわれることがあります。
- ・心疾患のある患者又はその既往歴のある患者では心疾患が増悪することがあります。

注意すべき症状

- ・早期に認められる症状として、労作時の息切れ、易疲労感、発作性の夜間呼吸困難^{注)}、咳嗽(せき)、血痰(泡沫状・ピンク色の痰)といった息苦しさ(肺うっ血症状)、及び下腿浮腫、腹部膨満、食欲不振、陰嚢水腫、急激な体重増加といった全身うっ血症状が特徴的的症状です。重症例では、尿量が低下(夜間多尿)し、手足の冷感、倦怠感、意識混濁といった低心拍出性循環不全症状があらわれることがあります。感冒症状に似た喘息様の咳には注意が必要です¹⁾。

必要なモニタリング・検査スケジュール

- ・心臓障害があらわれることがあるので、定期的に心電図検査を行うなど観察を十分に行ってください。
- ・承認時の臨床試験において、規定の評価時に、全例のECGを評価しました^{*1}。評価項目は、PR間隔、QRS間隔、心拍数、QTcB、QTcFなどでした。海外第Ⅲ相試験(PROUD-PV試験)では、左室駆出率(LVEF)を確認するために心エコー、マルチゲート取得(MUGA) スキャン、ECGを測定し、心血管状態の悪化が認められた場合には、追加の心エコー、MUGAスキャン、ECGを測定しました。

検査項目：標準12誘導心電図ECG、身体的検査(心血管系)

^{*1} 検査頻度は、国内第Ⅱ相試験(A19-201試験)の検査スケジュール(55ページ)、国内第Ⅲ相試験(A23-301試験)の検査スケジュール(61ページ)をご参照ください。

副作用発現時の処置

- ・観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤を休薬又は減量し、症状に応じて投与を中止するなど適切な処置を行ってください^{*2}。

^{*2} 用量調節基準は、用法及び用量に関連する注意(14ページ)をご参照ください。

- ・上記の「注意すべき症状」に記載された症状のいずれかが認められ、その症状の持続や急激な悪化を認めた場合には早急入院設備を有した循環器科のある専門病院に紹介してください¹⁾。

注) 就寝1～2時間後になると呼吸困難感が出現し、起床して新鮮な空気を求めてしばらく歩き回ると楽になる、あるいは半身を起し坐位に変換すると軽減します(起坐呼吸)。しかし、就寝しても1～2時間後には呼吸困難を再び生じます。

1) 厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル うっ血性心不全, 平成21年5月(令和元年9月改定)
https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1k05_r01.pdf

発現頻度

- 国内第Ⅱ相試験(A19-201試験)、海外第Ⅲ相試験(PROUD-PV試験)において、Grade 3以上の心臓障害及び重篤な心臓障害の発現は認められませんでした。
- 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(PEGINVERA試験)において、Grade 3以上かつ重篤な心臓障害として心房細動1例(2.0%)が認められました。
- 海外第Ⅲ相試験(CONTINUATION-PV試験)、国内第Ⅲ相試験(A23-301試験)において、心臓障害の発現は認められませんでした。

▶心臓障害の発現状況

国内第Ⅱ相試験(A19-201試験)

| 項目 | N=29 | |
|---------|--------|-----------|
| | 全Grade | Grade 3以上 |
| 心臓障害 | 2(6.9) | 0 |
| 動悸 | 1(3.4) | 0 |
| 心室壁運動低下 | 1(3.4) | 0 |

MedDRA version 23.0
CTCAE v 5.0

例数(%)

海外第Ⅲ相試験(PROUD-PV試験)

| 項目 | N=127 | |
|-------|--------|-----------|
| | 全Grade | Grade 3以上 |
| 心臓障害 | 2(1.6) | 0 |
| 心房細動 | 1(0.8) | 0 |
| 心臓内血栓 | 1(0.8) | 0 |

MedDRA version 18.1
CTCAE v 4.0

例数(%)

発現時期・持続期間(全Grade)

| 試験名 | 発現時期(日) ^{注)} | | 持続期間(日) ^{注)} | |
|----------------------------------|-----------------------|--------------------|-----------------------|------------------|
| | 件数 | 中央値 (最小値、最大値) | 件数 | 中央値 (最小値、最大値) |
| 国内第Ⅱ相試験 (A19-201試験) N=29 | 2 | 318 (271、365) | 1 ^{*1} | ※2 |
| 海外第Ⅲ相試験 (PROUD-PV試験) N=127 | 2 | 322.5 (280、365) | 1 ^{*3} | ※4 |

※1 転帰：回復1件(100%)

※2 持続期間：3日

※3 転帰：回復1件(100%)

※4 持続期間：67日

注) 同一症例で同一事象が複数回発現した場合は、初発のみで集計した

● 注意すべき副作用とその対策

6. 間質性肺疾患※

※MedDRA SMQの「間質性肺疾患(狭域及び広域)」に該当する副作用(PT)並びにMedDRA PTの「間質性肺疾患」及び「特発性間質性肺疾患」(いずれも副作用)を集計しました。

ポイント

本剤による副作用発現のリスク

- ・他のインターフェロン製剤において間質性肺疾患の発現が報告されており、当該事象が発現する可能性が否定できません。
- ・重大な副作用として、間質性肺炎(頻度不明)があらわれることがあります。

注意すべき症状

- ・発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意してください。間質性肺炎の既往歴のある患者に使用するにあたっては、特に定期的に聴診、胸部X線等の検査を行うなど、十分に注意してください。また、咳嗽、呼吸困難等があらわれた場合には直ちに連絡するよう患者に対し注意を与えてください。

必要なモニタリング・検査スケジュール

- ・承認時の臨床試験のうち、国内第Ⅱ相試験(A19-201試験)、海外第Ⅲ相試験(PROUD-PV試験、CONTINUATION-PV試験)では、各試験の規定の評価時に、胸部X線検査を実施しました※1。

検査項目：身体的検査(呼吸器系)、胸部X線検査など

※1 検査頻度は、国内第Ⅱ相試験(A19-201試験)の検査スケジュール(55ページ)、国内第Ⅲ相試験(A23-301試験)の検査スケジュール(61ページ)をご参照ください。

副作用発現時の処置

- ・観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤を休薬又は減量し、症状に応じて投与を中止するなど適切な処置を行ってください※2。
- ・呼吸器症状、また、胸部X線異常があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行ってください。

※2 用量調節基準は、用法及び用量に関連する注意(14ページ)をご参照ください。

発現頻度

- ・国内第Ⅱ相試験(A19-201試験)、国内第Ⅲ相試験(A23-301試験)、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(PEGIVERA試験)において、間質性肺疾患の発現は認められませんでした。
- ・海外第Ⅲ相試験(PROUD-PV試験、CONTINUATION-PV試験)において、Grade 3以上の間質性肺疾患及び重篤な間質性肺疾患の発現は認められませんでした。

▶ 間質性肺疾患の発現状況

海外第Ⅲ相試験(PROUD-PV試験)

| 項目 | N=127 | |
|--------|---------|-----------|
| | 全Grade | Grade 3以上 |
| 間質性肺疾患 | 1 (0.8) | 0 |
| 肺臓炎 | 1 (0.8) | 0 |

MedDRA version 18.1
CTCAE v 4.0

例数(%)

発現時期・持続期間

- ・海外第Ⅲ相試験(PROUD-PV試験)における間質性肺疾患1件の発現時期は181日、持続期間は36日、転帰は回復でした。

● 注意すべき副作用とその対策

7. 重度の皮膚障害※

※MedDRA SOCの「皮膚および皮下組織障害」に該当する副作用(PT)を集計しました。

ポイント

本剤による副作用発現のリスク

- ・他のインターフェロン製剤において重度の皮膚障害の発現が報告されており、当該事象が発現する可能性が否定できません。
- ・インターフェロン アルファの使用に関連する重篤な皮膚障害(頻度不明)(中毒性表皮壊死融解症〔Toxic Epidermal Necrolysis : TEN〕、皮膚粘膜眼症候群〔Stevens-Johnson症候群〕)の発現リスクが知られています。

注意すべき症状

- ・皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)では、医薬品投与後の発熱(38℃以上)、眼の充血、眼脂(眼分泌物)、まぶたの腫れ、目が開けづらい、口唇や陰部のびらん、咽頭痛、紅斑があります¹⁾。
- ・中毒性表皮壊死融解症(TEN)では、医薬品投与後の発熱(38℃以上)、眼の充血、口唇のびらん、咽頭痛、紅斑があります²⁾。

副作用発現時の処置

- ・観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤を休薬又は減量し、症状に応じて投与を中止するなど適切な処置を行ってください*。
- ※ 用量調節基準は、用法及び用量に関連する注意(14ページ)をご参照ください。
- ・上記の「注意すべき症状」に記載された症状のいずれかが認められ、その症状の持続や急激な悪化を認めた場合には早急に入院設備のある皮膚科の専門機関に紹介してください^{1,2)}。

1)厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル スティーヴンス・ジョンソン症候群(皮膚粘膜眼症候群), 平成18年11月(平成29年6月改定)
<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1a21.pdf>

2)厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 中毒性表皮壊死融解症(中毒性表皮壊死症)(ライエル症候群、ライエル症候群型薬疹), 平成18年11月(平成29年6月改定)
<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1a25.pdf>

発現頻度

- ・国内第Ⅱ相試験(A19-201試験)、国内第Ⅲ相試験(A23-301試験)、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(PEGINVERA試験)、海外第Ⅲ相試験(CONTINUATION-PV試験)において、Grade 3以上及び重篤な皮膚障害の発現は認められませんでした。
- ・海外第Ⅲ相試験(PROUD-PV試験)において、Grade 3以上の皮膚障害は乾癬1例(0.8%)でした。重篤な皮膚障害の発現は認められませんでした。

▶ 皮膚障害の発現状況

国内第Ⅱ相試験(A19-201試験)

| 項目 | N=29 | |
|-------------|----------|-----------|
| | 全Grade | Grade 3以上 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 18(62.1) | 0 |
| 脱毛症 | 16(55.2) | 0 |
| 湿疹 | 2(6.9) | 0 |
| そう痒症 | 1(3.4) | 0 |
| 発疹 | 1(3.4) | 0 |

MedDRA version 23.0
CTCAE v 5.0

例数(%)

国内第Ⅲ相試験 (A23-301試験)

| 項目 | N=21 | |
|-------------|-----------|-----------|
| | 全Grade | Grade 3以上 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 11 (52.4) | 0 |
| 脱毛症 | 10 (47.6) | 0 |
| そう痒症 | 1 (4.8) | 0 |
| 蕁麻疹 | 1 (4.8) | 0 |
| 発疹 | 1 (4.8) | 0 |

MedDRA version 27.0
CTCAE v 5.0

例数 (%)

海外第Ⅲ相試験 (PROUD-PV試験)

| 項目 | N=127 | |
|-------------|-----------|-----------|
| | 全Grade | Grade 3以上 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 15 (11.8) | 1 (0.8) |
| そう痒症 | 7 (5.5) | 0 |
| 脱毛症 | 6 (4.7) | 0 |
| 紅斑 | 2 (1.6) | 0 |
| 乾癬 | 2 (1.6) | 1 (0.8) |
| 乾皮症 | 2 (1.6) | 0 |
| 発疹 | 1 (0.8) | 0 |
| 湿疹 | 1 (0.8) | 0 |
| 多汗症 | 1 (0.8) | 0 |
| 光線過敏性反応 | 1 (0.8) | 0 |
| 全身性そう痒症 | 1 (0.8) | 0 |
| 皮膚剥脱 | 1 (0.8) | 0 |

MedDRA version 18.1
CTCAE v 4.0

例数 (%)

発現時期・持続期間 (全Grade)

| 試験名 | 発現時期 (日) ^{注)} | | 持続期間 (日) ^{注)} | |
|----------------------------------|------------------------|--------------------|------------------------|------------------|
| | 件数 | 中央値 (最小値、最大値) | 件数 | 中央値 (最小値、最大値) |
| 国内第Ⅱ相試験 (A19-201試験) N=29 | 20 | 172.5 (36, 267) | 6 ^{*1} | 182 (8, 291) |
| 国内第Ⅲ相試験 (A23-301試験) N=21 | 13 | 85 (29, 183) | 1 ^{*2} | ※3 |
| 海外第Ⅲ相試験 (PROUD-PV試験) N=127 | 25 | 113 (1, 308) | 14 ^{*4} | 37.5 (2, 196) |

※1 転帰：回復6件 (100%)

※2 転帰：回復1件 (100%)

※3 持続期間：52日

※4 転帰：回復14件 (100%)

注) 同一症例で同一事象が複数回発現した場合は、初発のみで集計した

● 注意すべき副作用とその対策

8. 骨髄抑制※

※MedDRA SMQの「造血障害による血球減少症(狭域及び広域)」に該当する副作用(PT)を集計しました。

ポイント

本剤による副作用発現のリスク

- ・他のインターフェロン製剤において骨髄抑制の発現が報告されており、当該事象が発現する可能性が否定できません。
- ・骨髄機能抑制のある患者では重度の白血球減少、血小板減少を起こすことがあり、感染症や出血傾向を合併しやすいとされています。

注意すべき症状

- ・血小板減少と炎症反応による血管壁の障害などが生じ、出血傾向がみられる場合があります¹⁾。他覚症状として、最初は皮膚・粘膜・運動器の出血症状が多く、紫斑、点状出血斑、鼻出血、歯肉出血、過多月経、創部や穿刺部の出血・止血困難、ドレナージからの出血量の増大、血腫、関節の腫れなどがあり、圧痛を認めることが多いとされています¹⁾。出血が進行した場合あるいは大量の場合は、ショック(血圧低下)、貧血(顔面蒼白)、心不全(心臓の拡大など)、意識障害などの全身性の症状が出現します¹⁾。

必要なモニタリング・検査スケジュール

- ・投与開始前及び投与中は定期的に臨床検査を行ってください。
- ・承認時の臨床試験において定期的に血液学的検査を実施していました^{*1}。
検査項目：ヘモグロビン(HGB)、ヘマトクリット(HCT)、血小板数(PLT)、赤血球数(RBC)、白血球数(WBC)及び分画(好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球、網状赤血球)、平均赤血球容積(MCV)

※1 検査頻度は、国内第Ⅱ相試験(A19-201試験)の検査スケジュール(55ページ)、国内第Ⅲ相試験(A23-301試験)の検査スケジュール(61ページ)をご参照ください。

副作用発現時の処置

- ・観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤を休薬又は減量し、症状に応じて投与を中止するなど適切な処置を行ってください^{*2}。

※2 用量調節基準は、用法及び用量に関連する注意(14ページ)をご参照ください。

1)厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 出血傾向, 平成19年6月(令和4年2月改定)
<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1f37.pdf>

発現頻度

- ・国内第Ⅱ相試験(A19-201試験)、国内第Ⅲ相試験(A23-301試験)、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(PEGINVERA試験)において、Grade 3以上の骨髄抑制及び重篤な骨髄抑制の発現は認められませんでした。
- ・海外第Ⅲ相試験(PROUD-PV試験)において、Grade 3以上の骨髄抑制は白血球減少症2例(1.6%)、血小板減少症、好中球減少症各1例(0.8%)でした。重篤な骨髄抑制の発現は認められませんでした。
- ・海外第Ⅲ相試験(CONTINUATION-PV試験)において、Grade 3以上の骨髄抑制は血小板減少症3例(3.2%)、白血球減少症、貧血、小球性貧血各1例(1.1%)でした。このうち、貧血および小球性貧血各1例(1.1%)は重篤な骨髄抑制でした。

▶ 骨髄抑制の発現状況

国内第Ⅱ相試験 (A19-201試験)

| 項目 | N=29 | |
|--------|----------|-----------|
| | 全Grade | Grade 3以上 |
| 骨髄抑制 | 5 (17.2) | 0 |
| 貧血 | 3 (10.3) | 0 |
| 白血球数減少 | 2 (6.9) | 0 |
| 好中球減少症 | 1 (3.4) | 0 |
| 血小板数減少 | 1 (3.4) | 0 |
| 血小板減少症 | 1 (3.4) | 0 |

MedDRA version 23.0
CTCAE v 5.0

例数 (%)

国内第Ⅲ相試験 (A23-301試験)

| 項目 | N=21 | |
|--------|-----------|-----------|
| | 全Grade | Grade 3以上 |
| 骨髄抑制 | 13 (61.9) | 0 |
| 貧血 | 4 (19.0) | 0 |
| 白血球数減少 | 4 (19.0) | 0 |
| 白血球減少症 | 3 (14.3) | 0 |
| 血小板減少症 | 2 (9.5) | 0 |
| 血小板数減少 | 2 (9.5) | 0 |
| 好中球数減少 | 1 (4.8) | 0 |

MedDRA version 27.0
CTCAE v 5.0

例数 (%)

海外第Ⅲ相試験 (PROUD-PV試験)

| 項目 | N=127 | |
|--------|-----------|-----------|
| | 全Grade | Grade 3以上 |
| 骨髄抑制 | 34 (26.8) | 3 (2.4) |
| 血小板減少症 | 18 (14.2) | 1 (0.8) |
| 白血球減少症 | 11 (8.7) | 2 (1.6) |
| 貧血 | 7 (5.5) | 0 |
| 白血球数減少 | 3 (2.4) | 0 |
| 血小板数減少 | 2 (1.6) | 0 |
| 好中球減少症 | 2 (1.6) | 1 (0.8) |
| 顆粒球減少症 | 1 (0.8) | 0 |
| 血球減少症 | 1 (0.8) | 0 |

MedDRA version 18.1
CTCAE v 4.0

例数 (%)

● 注意すべき副作用とその対策

発現時期・持続期間(全Grade)

| 試験名 | 発現時期(日) ^{注)} | | 持続期間(日) ^{注)} | |
|----------------------------------|-----------------------|-------------------|-----------------------|------------------|
| | 件数 | 中央値 (最小値、最大値) | 件数 | 中央値 (最小値、最大値) |
| 国内第Ⅱ相試験 (A19-201試験) N=29 | 8 | 205.5 (29、365) | 3 ^{※1} | 40 (37、183) |
| 国内第Ⅲ相試験 (A23-301試験) N=21 | 16 | 113 (30、183) | 5 ^{※2} | 57 (12、113) |
| 海外第Ⅲ相試験 (PROUD-PV試験) N=127 | 45 | 109 (0、335) | 41 ^{※3} | 16 (6、197) |

※1 転帰：回復3件(100%)

※2 転帰：回復5件(100%)

※3 転帰：回復41件(100%)

注)同一症例で同一事象が複数回発現した場合は、初発のみで集計した

9. 感染症*

*MedDRA SOCの「感染症および寄生虫症」に該当する副作用(PT)を集計しました。

ポイント

本剤による副作用発現のリスク

- ・他のインターフェロン製剤において感染症の発現が報告されており、当該事象が発現する可能性が否定できません。
- ・骨髓機能抑制のある患者では重度の白血球減少、血小板減少を起こすことがあり、感染症や出血傾向を合併しやすいとされています。
- ・易感染性となり、重大な副作用として、敗血症(頻度不明)、肺炎(頻度不明)等があらわれることがあります。

注意すべき症状

- ・本剤の投与初期において、一般に発熱がみられます。その程度は個人差が著しいですが、高熱を呈する場合もありますので、電解質を含む水分補給等、発熱に対してあらかじめ十分に配慮してください。

副作用発現時の処置

- ・観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤を休薬又は減量し、症状に応じて投与を中止するなど適切な処置を行ってください*。

* 用量調節基準は、用法及び用量に関連する注意(14ページ)をご参照ください。

発現頻度

- ・国内第Ⅱ相試験(A19-201試験)において、感染症の発現は認められませんでした。
- ・国内第Ⅲ相試験(A23-301試験)、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(PEGINVERA試験)、海外第Ⅲ相試験(PROUD-PV試験、CONTINUATION-PV試験)において、Grade 3以上の感染症及び重篤な感染症の発現は認められませんでした。

▶ 感染症の発現状況

国内第Ⅲ相試験(A23-301試験)

| 項目 | N=21 | |
|------------|---------|-----------|
| | 全Grade | Grade 3以上 |
| 感染症および寄生虫症 | 1 (4.8) | 0 |
| 膀胱炎 | 1 (4.8) | 0 |

MedDRA version 27.0
CTCAE v 5.0

例数(%)

海外第Ⅲ相試験(PROUD-PV試験)

| 項目 | N=127 | |
|------------|---------|-----------|
| | 全Grade | Grade 3以上 |
| 感染症および寄生虫症 | 4 (3.1) | 0 |
| 皮膚真菌感染 | 1 (0.8) | 0 |
| 爪真菌症 | 1 (0.8) | 0 |
| 鼻炎 | 1 (0.8) | 0 |
| 上気道感染 | 1 (0.8) | 0 |

MedDRA version 18.1
CTCAE v 4.0

例数(%)

● 注意すべき副作用とその対策

発現時期・持続期間(全Grade)

・国内第Ⅲ相試験(A23-301試験)における感染症1件の発現時期は53日、持続期間は6日、転帰は回復でした。

| 試験名 | 発現時期(日) ^{注)} | | 持続期間(日) ^{注)} | |
|----------------------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|------------------|
| | 件数 | 中央値 (最小値、最大値) | 件数 | 中央値 (最小値、最大値) |
| 海外第Ⅲ相試験 (PROUD-PV試験) N=127 | 4 | 256 (120、305) | 4* | 16 (4、35) |

※ 転帰：回復4件(100%)

注) 同一症例で同一事象が複数回発現した場合は、初発のみで集計した

10. 消化管障害※

※MedDRA SOCの「胃腸障害」に該当する副作用(PT)を集計しました。

ポイント

本剤による副作用発現のリスク

- ・他のインターフェロン製剤において消化管障害の発現が報告されており、当該事象が発現する可能性が否定できません。
- ・重大な副作用として、消化管出血(下血、血便等)(頻度不明)、消化性潰瘍(頻度不明)、虚血性大腸炎(頻度不明)等があらわれることがあります。

注意すべき症状

- ・消化性潰瘍では、胃のもたれ、不快感、上腹部痛、心窩部や上腹部の圧痛、貧血をきたした場合は顔面の蒼白、眼瞼結膜の貧血、頻脈などの貧血の所見があらわれ、穿孔を合併した場合は筋性防御や反跳痛などがあらわれます¹⁾。潰瘍により出血をきたした場合は、吐血、便が黒くなる、出血による貧血症状として労作時息切れ、めまい、立ちくらみなどがみられます¹⁾。

副作用発現時の処置

- ・観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤を休薬又は減量し、症状に応じて投与を中止するなど適切な処置を行ってください*。
- ※ 用量調節基準は、用法及び用量に関連する注意(14ページ)をご参照ください。
- ・強い腹痛が起こった場合は穿孔の可能性があるため、早急に医療機関を受診する必要があることを指導してください¹⁾。

1)厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 消化性潰瘍(胃潰瘍、十二指腸潰瘍、急性胃粘膜病変、NSAIDs 潰瘍), 平成20年3月(令和3年4月改定)
<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1g01-r03.pdf>

● 注意すべき副作用とその対策

発現頻度

- ・国内第Ⅱ相試験(A19-201試験)、国内第Ⅲ相試験(A23-301試験)、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(PEGINVERA試験)、海外第Ⅲ相試験(PROUD-PV試験、CONTINUATION-PV試験)において、Grade 3以上及び重篤な消化管障害の発現は認められませんでした。

▶ 消化管障害の発現状況

国内第Ⅱ相試験(A19-201試験)

| 項目 | N=29 | |
|-------|----------|-----------|
| | 全Grade | Grade 3以上 |
| 消化管障害 | 8 (27.6) | 0 |
| 下痢 | 5 (17.2) | 0 |
| 腹痛 | 2 (6.9) | 0 |
| 便秘 | 1 (3.4) | 0 |
| 腸炎 | 1 (3.4) | 0 |
| 悪心 | 1 (3.4) | 0 |
| 口内炎 | 1 (3.4) | 0 |

MedDRA version 23.0
CTCAE v 5.0

例数(%)

国内第Ⅲ相試験(A23-301試験)

| 項目 | N=21 | |
|--------|----------|-----------|
| | 全Grade | Grade 3以上 |
| 消化管障害 | 7 (33.3) | 0 |
| 下痢 | 1 (4.8) | 0 |
| 口内炎 | 1 (4.8) | 0 |
| 口内乾燥 | 1 (4.8) | 0 |
| 軟便 | 1 (4.8) | 0 |
| アフタ性潰瘍 | 1 (4.8) | 0 |
| 腹部不快感 | 1 (4.8) | 0 |
| 腹部膨満 | 1 (4.8) | 0 |
| 便秘 | 1 (4.8) | 0 |

MedDRA version 27.0
CTCAE v 5.0

例数(%)

海外第Ⅲ相試験 (PROUD-PV試験)

| 項目 | N=127 | |
|-------|--------|-----------|
| | 全Grade | Grade 3以上 |
| 消化管障害 | 9(7.1) | 0 |
| 下痢 | 4(3.1) | 0 |
| 便秘 | 2(1.6) | 0 |
| 悪心 | 1(0.8) | 0 |
| 腹痛 | 1(0.8) | 0 |
| 上腹部痛 | 1(0.8) | 0 |
| 腹部膨満 | 1(0.8) | 0 |
| 口内乾燥 | 1(0.8) | 0 |
| 腹壁障害 | 1(0.8) | 0 |

MedDRA version 18.1
CTCAE v 4.0

例数(%)

発現時期・持続期間(全Grade)

| 試験名 | 発現時期(日) ^{注)} | | 持続期間(日) ^{注)} | |
|----------------------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|------------------|
| | 件数 | 中央値 (最小値、最大値) | 件数 | 中央値 (最小値、最大値) |
| 国内第Ⅱ相試験 (A19-201試験) N=29 | 11 | 79 (2, 225) | 8 ^{*1} | 5.5 (2, 42) |
| 国内第Ⅲ相試験 (A23-301試験) N=21 | 8 | 36 (2, 69) | 5 ^{*2} | 7 (2, 113) |
| 海外第Ⅲ相試験 (PROUD-PV試験) N=127 | 12 | 28.5 (0, 323) | 10 ^{*3} | 6 (1, 196) |

※1 転帰：回復8件(100%)

※2 転帰：回復5件(100%)

※3 転帰：回復10件(100%)

注) 同一症例で同一事象が複数回発現した場合は、初発のみで集計した

注意すべき副作用とその対策

● 注意すべき副作用とその対策

11. 糖尿病※

※糖尿病・甲状腺機能障害等の内分泌障害に関連する有害事象として、MedDRA SOCの「内分泌障害」に該当する副作用(PT)を集計しました。

ポイント

本剤による副作用発現のリスク

- ・他のインターフェロン製剤において糖尿病の発現が報告されており、当該事象が発現する可能性が否定できません。
- ・重大な副作用として、糖尿病(頻度不明)が増悪又は発症することがあり、糖尿病性ケトアシドーシス、昏睡に至ることがあります。
- ・インターフェロン製剤により、インスリン抵抗性の亢進により高血糖をきたす頻度が高い一方で、まれにインターフェロン製剤投与により膵島細胞に対する自己抗体が出現し、1型糖尿病の臨床像を呈する場合があります。このようなケースでは、糖尿病性ケトアシドーシスを合併することがあります¹⁾。

注意すべき症状

- ・患者もしくは家族などが早期に認識しうる症状として、高血糖が増悪した場合は、口渇、多飲、多尿、体重減少などの症状が顕在化します¹⁾。

必要なモニタリング・検査スケジュール

- ・糖尿病が増悪又は発症することがあるので、投与開始前及び投与中は定期的に検査(血糖値、尿糖等)を行ってください。
- ・承認時の臨床試験において以下の項目を測定しました^{*1}。
検査項目: 血液生化学検査(ラージパネル、血糖を含む)
※1 検査頻度は、国内第Ⅱ相試験(A19-201試験)の検査スケジュール(55ページ)、国内第Ⅲ相試験(A23-301試験)の検査スケジュール(61ページ)をご参照ください。
- ・高血糖があらわれた直後は、症状があらわれることはまれであるため、早期発見のために血糖値を測定してください¹⁾。

副作用発現時の処置

- ・観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤を休薬又は減量し、症状に応じて投与を中止するなど適切な処置を行ってください^{*2}。
※2 用量調節基準は、用法及び用量に関する注意(14ページ)をご参照ください。
- ・糖尿病ケトアシドーシス[血糖値が500 mg/dL(ただし血糖値は300 mg/dL前後のこともありうる)以上あり、尿ケトン体強陽性、嘔吐や腹痛などの消化器症状に脱水が加わって起こる意識障害]が生じた場合、糖尿病の専門医との連携の下で直ちに生理食塩水とインスリンの静注を開始し、至急糖尿病専門医のいる医療機関に移送してください¹⁾。
- ・「注意すべき症状」に記載した自覚症状は、高血糖が進行した後にあらわれるため、症状を認めた場合には、直ちに医療機関で血糖値検査を施行してください¹⁾。

1)厚生労働省. 重症副作用疾患別対応マニュアル 高血糖, 平成21年5月(平成30年6月改定)(令和5年12月改定)
<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1d41.pdf>

発現頻度

- ・国内第Ⅱ相試験(A19-201試験)、国内第Ⅲ相試験(A23-301試験)、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(PEGINVERA試験)、海外第Ⅲ相試験(PROUD-PV試験、CONTINUATION-PV試験)において、糖尿病の発現は認められませんでした。

12. 出血※

※MedDRA SMQの「出血(狭域及び広域)」に該当する副作用(PT)を集計しました。

ポイント

本剤による副作用発現のリスク

- ・他のインターフェロン製剤において出血の発現が報告されており、当該事象が発現する可能性が否定できません。
- ・重大な副作用として、脳出血(頻度不明)等があらわれることがあります。

注意すべき症状

- ・患者もしくは家族などが早期に認識しうる症状として、点状出血、紫斑、皮下出血、鼻出血、歯肉出血、過多月経などがみられます。また、進行するとショック、貧血、心不全、意識障害などの症状がみられます¹⁾。

必要なモニタリング・検査スケジュール

- ・投与開始前及び投与中は定期的に臨床検査を行ってください。
- ・承認時の臨床試験において定期的に凝固検査を実施していました^{*1}。
検査項目：部分トロンボプラスチン時間(又は活性化部分トロンボプラスチン時間)(PTT(又はaPTT))、フィブリノゲン、プロトロンビン時間-国際標準比(PT-INR)

※1 検査頻度は、国内第Ⅱ相試験(A19-201試験)の検査スケジュール(55ページ)、国内第Ⅲ相試験(A23-301試験)の検査スケジュール(61ページ)をご参照ください。

副作用発現時の処置

- ・観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤を休薬又は減量し、症状に応じて投与を中止するなど適切な処置を行ってください^{*2}。
- ・本剤の副作用による出血が疑われた場合には、速やかに投与を中止してください¹⁾。

1)厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 出血傾向, 平成19年6月(令和4年2月改定)
<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1f37.pdf>

● 注意すべき副作用とその対策

発現頻度

- ・国内第Ⅱ相試験(A19-201試験)、国内第Ⅲ相試験(A23-301試験)、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(PEGINVERA試験)、海外第Ⅲ相試験(PROUD-PV試験、CONTINUATION-PV試験)において、Grade 3以上及び重篤な出血の発現は認められませんでした。

▶ 出血の発現状況

国内第Ⅱ相試験(A19-201試験)

| 項目 | N=29 | |
|------|---------|-----------|
| | 全Grade | Grade 3以上 |
| 出血 | 1 (3.4) | 0 |
| 網膜出血 | 1 (3.4) | 0 |

MedDRA version 23.0
CTCAE v 5.0

例数(%)

国内第Ⅲ相試験(A23-301試験)

| 項目 | N=21 | |
|------|---------|-----------|
| | 全Grade | Grade 3以上 |
| 出血 | 1 (4.8) | 0 |
| 皮膚出血 | 1 (4.8) | 0 |

MedDRA version 27.0
CTCAE v 5.0

例数(%)

発現時期・持続期間(全Grade)

- ・国内第Ⅱ相試験(A19-201試験)における網膜出血の発現時期・持続期間は「4. 眼障害」をご参照ください。
- ・国内第Ⅲ相試験(A23-301試験)における出血1件の発現時期は117日、持続期間は15日、転帰は回復でした。

13. 急性腎障害※

※MedDRA SMQの「急性腎不全(狭域及び広域)」に該当する副作用(PT)を集計しました。

ポイント

本剤による副作用発現のリスク

- ・他のインターフェロン製剤において急性腎障害の発現が報告されており、当該事象が発現する可能性が否定できません。
- ・重大な副作用として、急性腎障害(頻度不明)、ネフローゼ症候群(頻度不明)等があらわれることがあります。

注意すべき症状

- ・腎臓の障害部位及び発症機序等により症状は異なりますが、乏尿・無尿、浮腫、倦怠感等及び血液検査においてクレアチニン、尿素窒素(BUN)の上昇で示される高窒素血症が、共通してみられる症状です¹⁾。上記症状のいずれかが認められ、その症状の持続や急激な悪化を認めた場合には早急に入院設備のある専門病院に紹介することが望ましいです¹⁾。

必要なモニタリング・検査スケジュール

- ・投与開始前及び投与中は定期的に臨床検査を行ってください。
- ・承認時の臨床試験において定期的に血液生化学検査を実施していました*1。

検査項目：クレアチニン、尿素窒素(BUN)等

*1 検査頻度は、国内第Ⅱ相試験(A19-201試験)の検査スケジュール(55ページ)、国内第Ⅲ相試験(A23-301試験)の検査スケジュール(61ページ)をご参照ください。

副作用発現時の処置

- ・観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤を休薬又は減量し、症状に応じて投与を中止するなど適切な処置を行ってください*2。

*2 用量調節基準は、用法及び用量に関連する注意(14ページ)をご参照ください。

1)厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 急性腎障害(急性尿管細管壊死), 平成19年6月(平成30年6月改定)
<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1e25.pdf>

発現頻度

- ・国内第Ⅱ相試験(A19-201試験)、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(PEGINVERA試験)において、Grade 3以上の急性腎障害及び重篤な急性腎障害の発現は認められませんでした。
- ・国内第Ⅲ相試験(A23-301試験)、海外第Ⅲ相試験(PROUD-PV試験、CONTINUATION-PV試験)において、急性腎障害の発現は認められませんでした。

▶ 急性腎障害の発現状況

国内第Ⅱ相試験(A19-201試験)

| 項目 | N=29 | |
|------------|--------|-----------|
| | 全Grade | Grade 3以上 |
| 急性腎障害 | 1(3.4) | 0 |
| 血中クレアチニン増加 | 1(3.4) | 0 |

MedDRA version 23.0
CTCAE v 5.0

例数(%)

発現時期・持続期間(全Grade)

- ・国内第Ⅱ相試験(A19-201試験)における急性腎障害1件の発現時期は43日、持続期間は71日、転帰は回復でした。

● 注意すべき副作用とその対策

14. 血栓塞栓症※

※MedDRA PTの「アテローム塞栓症」、「カルシウム塞栓症」、「異物塞栓症」、「冠動脈塞栓症」、「肝静脈塞栓症」、「肝動脈塞栓症」、「奇異性塞栓症」、「空気塞栓症」、「頸静脈、鎖骨下動脈塞栓症」、「塞栓症」、「産科的肺塞栓症」、「脂肪塞栓症」、「脂肪塞栓症候群」、「腫瘍性塞栓症」、「処置後肺塞栓症」、「小脳塞栓症」、「腎静脈塞栓症」、「静脈塞栓症」、「脊髄動脈塞栓症」、「大静脈塞栓症」、「大腿動脈塞栓症」、「大脳動脈塞栓症」、「腸間膜静脈塞栓症」、「腸骨動脈塞栓症」、「転移性肺塞栓症」、「動脈塞栓症」、「脳ガス塞栓症」、「脳幹塞栓症」、「脳実質外動脈塞栓症」、「脳微小塞栓症」、「敗血症性脳塞栓症」、「敗血症性肺塞栓症」、「肺塞栓症」、「肺油性微小塞栓症」、「微小塞栓症」、「末梢血管塞栓症」、「網膜動脈塞栓症」、「門脈塞栓症」、「羊水塞栓症」、「脾臓塞栓症」及び「深部静脈血栓症」(いずれも副作用)を集計しました。

ポイント

本剤による副作用発現のリスク

- ・他のインターフェロン製剤において血栓塞栓症の発現が報告されており、当該事象が発現する可能性が否定できません。
- ・重大な副作用として、脳梗塞(頻度不明)、肺塞栓症(頻度不明)等があらわれることがあります。

注意すべき症状

- ・どの部位の血管が閉塞するかによって症状が異なり、突然発症することが多いとされています¹⁾。脳梗塞の場合は、四肢の脱力・麻痺、感覚障害(複視、霧視、盲点の拡大)、構語障害、嘔吐・吐き気、頭痛、肺塞栓の場合は、胸痛、突然の息切れ、呼吸困難、血痰・咯血、ショック、意識消失があらわれます¹⁾。

副作用発現時の処置

- ・観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤を休薬又は減量し、症状に応じて投与を中止するなど適切な処置を行ってください※。

※ 用量調節基準は、用法及び用量に関連する注意(14ページ)をご参照ください。

1) 厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 血栓症(血栓塞栓症、塞栓症、梗塞), 平成19年6月(令和3年4月改定)
<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1f57.pdf>

発現頻度

- ・国内第Ⅱ相試験(A19-201試験)、国内第Ⅲ相試験(A23-301試験)、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(PEGINVERA試験)、海外第Ⅲ相試験(PROUD-PV試験、CONTINUATION-PV試験)において、血栓塞栓症の発現は認められませんでした。

15. 自己免疫疾患※

※MedDRA PTの「温式自己免疫性溶血性貧血」、「自己免疫性ぶどう膜炎」、「自己免疫性ニューロパチー」、「自己免疫性ヘパリン起因性血小板減少症」、「自己免疫性リンパ増殖症候群」、「自己免疫性肝炎」、「自己免疫性関節炎」、「自己免疫性眼障害」、「自己免疫性筋炎」、「自己免疫性好中球減少症」、「自己免疫性甲状腺炎」、「自己免疫性甲状腺機能低下症」、「自己免疫性甲状腺障害」、「自己免疫性高脂血症」、「自己免疫性再生不良性貧血」、「自己免疫性小脳性運動失調」、「自己免疫性心筋炎」、「自己免疫性心膜炎」、「自己免疫性腎炎」、「自己免疫性水疱性疾患」、「自己免疫性大腸炎」、「自己免疫性脱髄性疾患」、「自己免疫性胆管炎」、「自己免疫性腸症」、「自己免疫性内耳疾患」、「自己免疫性内分泌障害」、「自己免疫性脳炎」、「自己免疫性脳症」、「自己免疫性肺疾患」、「自己免疫性汎血球減少症」、「自己免疫性皮膚炎」、「自己免疫性貧血」、「自己免疫性網膜症」、「自己免疫性溶血性貧血」、「自己免疫性瘰癧」、「成人潜在性自己免疫性糖尿病」、「多腺性自己免疫性症候群1型」、「多腺性自己免疫性症候群2型」、「多腺性自己免疫性症候群3型」及び「慢性自己免疫性糸球体腎炎」(いずれも副作用)を集計しました。

ポイント

本剤による副作用発現のリスク

- ・他のインターフェロン製剤において自己免疫疾患の発現が報告されており、当該事象が発現する可能性が否定できません。
- ・重大な副作用として、自己免疫現象によると思われる症状・徴候[肝炎、溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病(ITP)、潰瘍性大腸炎、関節リウマチ、乾癬、全身性エリテマトーデス、血管炎、フォークト・小柳・原田病等](頻度不明)があらわれることがあります。

注意すべき症状

- ・肝炎：倦怠感、食欲不振、発熱、黄疸、発疹、吐き気・嘔吐、かゆみなど¹⁾
- ・溶血性貧血：顔色が悪い、易疲労感、倦怠感、頭重感、動悸、息切れ、意欲低下、狭心症など²⁾
- ・ITP：皮下出血(点状出血又は紫斑)、歯肉出血、鼻出血、下血、血尿、頭蓋内出血など³⁾
- ・潰瘍性大腸炎：持続性又は反復性の粘血便・血性下痢など⁴⁾
- ・関節リウマチ：発熱、体重減少、貧血、リンパ節腫脹、朝のこわばり、関節の腫脹、疼痛など⁵⁾
- ・全身性エリテマトーデス：全身倦怠感、易疲労感、発熱などが先行。蝶形紅斑とディスクロイド疹が特徴的。筋肉痛、関節痛が急性期によくみられる⁶⁾。
- ・血管炎：発熱、全身倦怠感、関節痛、筋肉痛などの全身症状のほかに、しこりを伴う紫斑(palpable purpura)や網状皮斑、皮下結節などの皮膚症状、眼の充血、血痰や喀血、末梢神経症状など⁷⁾
- ・フォークト・小柳・原田病：通常、眼症状発現の1～2週前に、感冒症状、頭痛、頭髪の感覚異常、頸部硬直、難聴、耳鳴り、背部痛など。眼症状として毛様充血、浅前房、虹彩炎、滲出性網膜剥離(後極部、周辺部)、網膜下の散在性白斑、視神経乳頭の発赤・腫脹、脈絡膜剥離など⁸⁾

必要なモニタリング・検査スケジュール

- ・自己免疫疾患(ただし自己免疫性肝炎を除く)又はその素因のある患者では疾患が増悪又は顕在化することがあるため、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、慎重に投与してください。

副作用発現時の処置

- ・観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤を休薬又は減量し、症状に応じて投与を中止するなど適切な処置を行ってください*。

* 用量調節基準は、用法及び用量に関連する注意(14ページ)をご参照ください。

- 1) 厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬物性肝障害(肝細胞障害型薬物性肝障害、胆汁うっ滞型薬物性肝障害、混合型薬物性肝障害、急性肝不全、薬物起因の他の肝疾患). 平成20年4月(令和元年9月改定)
https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1i01_r01.pdf
- 2) 厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性貧血(溶血性貧血、メトヘモグロビン血症、赤芽球ろう、鉄芽球性貧血、巨赤芽球性貧血), 平成19年6月(令和3年4月改定)
<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1f05-r03.pdf>
- 3) 難病情報センター. 特発性血小板減少性紫斑病(指定難病63)
<https://www.nanbyou.or.jp/entry/303> [2025年2月12日閲覧]
- 4) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」(久松研) 令和5年度分担研究報告書 令和5年度 改訂版(令和6年3月31日)潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針
<http://www.ibdjapan.org/pdf/doc15.pdf>
- 5) 厚生労働省. 平成22年度リウマチ・アレルギー相談員養成研修会テキスト 第6章 関節リウマチ
<https://www.mhlw.go.jp/new-info/kobetu/kenkou/ryumachi/dl/jouhou01-10.pdf>
- 6) 難病情報センター. 全身性エリテマトーデス(SLE)(指定難病49)
<https://www.nanbyou.or.jp/entry/215> [2025年2月12日閲覧]
- 7) 厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 血管炎による腎障害(ANCA関連含む), 平成30年6月(令和7年3月改定)
<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1e57.pdf>
- 8) 日本眼炎症学会ぶどう膜炎診療ガイドライン作成委員会. 日本眼科学会雑誌. 2019; 123(6): 635-696.

● 注意すべき副作用とその対策

発現頻度

- ・国内第Ⅱ相試験(A19-201試験)、国内第Ⅲ相試験(A23-301試験)、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(PEGINVERA試験)、海外第Ⅲ相試験(PROUD-PV試験、CONTINUATION-PV試験)において、自己免疫疾患の発現は認められませんでした。

16. 溶血性尿毒症症候群・血栓性血小板減少性紫斑病※

※MedDRA PTの「非定型溶血性尿毒症症候群」、「溶血性尿毒症症候群」及び「血栓性血小板減少性紫斑病」に該当する副作用を集計しました。

ポイント

本剤による副作用発現のリスク

- ・他のインターフェロン製剤において溶血性尿毒症症候群(HUS)・血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)の発現が報告されており、当該事象が発現する可能性が否定できません。
- ・重大な副作用として、血小板減少、貧血、腎不全を主徴とするHUS(頻度不明)、TTP(頻度不明)があらわれることがあります。

注意すべき症状

- ・HUSでは約90%で下痢を伴います¹⁾。
- ・TTPでは倦怠感、脱力感、悪心、食欲不振などの不定愁訴に加え、発熱、動揺する精神神経症状、乏尿、無尿などの腎機能障害、軽度黄疸を伴う貧血による顔色不良、動悸、息切れ、血小板減少に伴う皮膚、粘膜の出血(紫斑、歯肉出血、血尿、消化管出血など)がみられます²⁾。

必要なモニタリング・検査スケジュール

- ・HUS、TTPがあらわれることがあるので、定期的に血液検査(血小板数、赤血球数、末梢血液像等)及び腎機能検査を行うなど観察を十分に行ってください。
- ・薬剤使用にあたっては少なくとも2ヵ月間は2週間ごとに臨床症状に注意し、末梢血液検査、肝、腎機能検査などの臨床検査を繰り返してください²⁾。

副作用発現時の処置

- ・観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤を休薬又は減量し、症状に応じて投与を中止するなど適切な処置を行ってください※。
- ※ 用量調節基準は、用法及び用量に関連する注意(14ページ)をご参照ください。
- ・TTPの可能性が認められれば薬剤を中止し、早期の血漿交換療法、新鮮凍結血漿輸注等を行います。なお、血小板輸血は臨床症状を悪化させるため禁忌となっています²⁾。

1) 難病情報センター. 非典型溶血性尿毒症症候群(指定難病109)

<https://www.nanbyou.or.jp/entry/3847> [2025年2月12日閲覧]

2) 厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 血栓性血小板減少性紫斑病(TTP), 平成22年3月(令和4年2月改定)

<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1f49.pdf>

発現頻度

- ・国内第Ⅱ相試験(A19-201試験)、国内第Ⅲ相試験(A23-301試験)、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(PEGINVERA試験)、海外第Ⅲ相試験(PROUD-PV試験、CONTINUATION-PV試験)において、HUS、TTPの発現は認められませんでした。

● 注意すべき副作用とその対策

17. 過敏症*

※MedDRA SMQの「アナフィラキシー反応(狭域及び広域)」に該当する副作用(PT)を集計しました。

ポイント

本剤による副作用発現のリスク

- ・他のインターフェロン製剤において過敏症の発現が報告されており、当該事象が発現する可能性が否定できません。
- ・重大な副作用として、ショック(頻度不明)等があらわれることがあります。

注意すべき症状

- ・初発症状は、じんま疹やそう痒感、皮膚の紅潮・発赤などのことが多いですが、一部の症例では皮膚症状は先行せず、下記の症状から出現することがあるため、注意が必要です¹⁾。
- ・胃痛、吐き気、嘔吐、下痢などの消化器症状
- ・視覚異常、視野狭窄などの眼症状
- ・嘔声、鼻閉、くしゃみ、咽喉頭のそう痒感、胸部の絞やく感、犬吠様咳そう、呼吸困難、喘鳴、チアノーゼなどの呼吸器症状
- ・頻脈、不整脈、血圧低下などの循環器症状
- ・不安、恐怖感、意識の混濁などの神経症状

必要なモニタリング・検査スケジュール

- ・過敏症等の反応を予測するため十分な問診を行ってください。

副作用発現時の処置

- ・不快感、口内異常、ぜん鳴、眩暈、便意、発汗、血圧低下等があらわれた場合には投与を直ちに中止してください。
- ・上記の「注意すべき症状」に記載された症状があらわれた場合、本剤の投与を継続中であれば直ちに中止し、適切な初期対応を行ってください¹⁾。

1)厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル アナフィラキシー, 平成20年3月(令和元年9月改定)
https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1h01_r01.pdf

発現頻度

- ・国内第Ⅱ相試験(A19-201試験)、国内第Ⅲ相試験(A23-301試験)、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(PEGINVERA試験)、海外第Ⅲ相試験(PROUD-PV試験、CONTINUATION-PV試験)において、過敏症の発現は認められませんでした。

Q 誤って過量投与した場合の対処を教えてください。

A 本剤の過量投与により、発熱、悪寒、白血球減少症、肝酵素上昇等の副作用が発現する可能性があります。過量投与に対する解毒剤はないため、過量投与した場合は、副作用の徴候や症状を詳細に観察してください¹⁾。

なお、承認時臨床試験においては、過量投与はPROUD-PV試験で1例に認められ、推奨開始用量の10倍量(1000 μg)が投与されていました(本剤の最大許容量は500 μg)。当該1例は過量投与された当日に発熱、悪寒等の症状(Grade 2、非重篤)を発症し、パラセタモール(アセトアミノフェン)服用、本剤投与中断後に回復しました。当該事象は4日間継続しました。当該1例は過量投与後139日目に脱毛症(Grade 1、非重篤)、280日目に白血球減少症(Grade 2、非重篤)、154日目に肝酵素上昇(Grade 1、非重篤)を認め、脱毛症は試験終了時点で未回復、白血球減少及び肝酵素上昇はそれぞれ発症から15日目、57日目に回復しました。

1)U.S. Food and Drug Administration : Besremi. Package insert.

Q A23-301試験とA19-201試験での安全性プロファイルについて教えてください。

A A23-301試験及びA19-201試験における安全性の概要及び有害事象の発現状況を以下に示します。

安全性の概要 (A23-301試験及びA19-201試験)

| | 例数 (%) | |
|----------------|------------------|------------------|
| | A23-301試験 21例 | A19-201試験 29例 |
| 全有害事象 | 21 (100) | 29 (100) |
| Grade 3以上の有害事象 | 3 (14.3) | 0 |
| 死亡に至った有害事象 | 0 | 0 |
| 重篤な有害事象 | 1 (4.8) | 1 (3.4) |
| 投与中止に至った有害事象 | 0 | 1 (3.4) |
| 休薬に至った有害事象 | 5 (23.8) | 1 (3.4) |
| 減量に至った有害事象 | 6 (28.6) | 2 (6.9) |

A23-301試験において、本薬投与開始から26週間(治療期間24週間及び安全性追跡期間として治療期間後の14日間)に発現した事象が収集された。A19-201試験において、本薬投与開始から最終投与(投与中止基準に該当しない限り最大12ヵ月)から1ヵ月以内に発現した事象が収集された。

各臨床試験において認められた有害事象^{※1} (A23-301試験及びA19-201試験)

| PT ^{※2} | 例数(%) | |
|-----------------------------|------------------|------------------|
| | A23-301試験 21例 | A19-201試験 29例 |
| 全Gradeの有害事象 | | |
| 尿中β2ミクログロブリン増加 | 16(76.2) | 8(27.6) |
| 脱毛症 | 10(47.6) | 16(55.2) |
| AST増加 | 6(28.6) | 5(17.2) |
| ALT増加 | 5(23.8) | 6(20.7) |
| 貧血 | 4(19.0) | 3(10.3) |
| 白血球数減少 | 4(19.0) | 2(6.9) |
| 下痢 | 3(14.3) | 9(31.0) |
| 上咽頭炎 | 3(14.3) | 5(17.2) |
| 疲労 | 2(9.5) | 8(27.6) |
| インフルエンザ様疾患 | 2(9.5) | 8(27.6) |
| GGT増加 | 2(9.5) | 5(17.2) |
| 筋肉痛 | 1(4.8) | 5(17.2) |
| Grade 3以上の有害事象 | | |
| DIC | 1(4.8) | 0 |
| 急性腎盂腎炎 | 1(4.8) | 0 |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 1(4.8) | 0 |
| 血中トリグリセリド異常 | 1(4.8) | 0 |
| 重篤な有害事象^{※3} | | |
| DIC | 1(4.8) | 0 |
| 急性腎盂腎炎 | 1(4.8) | 0 |
| 胃腸炎 | 0 | 1(3.4) |
| 減量に至った有害事象 | | |
| 白血球数減少 | 3(14.3) | 0 |
| 白血球減少症 | 2(9.5) | 0 |
| 好中球減少症 | 0 | 2(6.9) |

※1 全有害事象はいずれかの試験で発現割合が15%以上を記載

※2 A23-301試験はMedDRA version 27.0、A19-201試験はMedDRA version 23.0

※3 いずれも本薬との因果関係は否定された。なお、死亡に至った有害事象、複数例に認められた投与中止に至った有害事象、複数例に認められた休業に至った有害事象は認められなかった。

安全性の概要

| | 例数(%) | | | |
|----------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | A23-301試験 | | A19-201試験 | |
| | 漸増投与期 ^{※4} 21例 | 維持投与期 ^{※5} 21例 | 漸増投与期 ^{※4} 29例 | 維持投与期 ^{※5} 28例 |
| 全有害事象 | 18(85.7) | 20(95.2) | 27(93.1) | 28(100) |
| Grade 3以上の有害事象 | 1(4.8) | 2(9.5) | 0 | 0 |
| 死亡に至った有害事象 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 重篤な有害事象 | 0 | 1(4.8) | 1(3.4) | 0 |
| 投与中止に至った有害事象 | 0 | 0 | 1(3.4) | 0 |
| 休業に至った有害事象 | 1(4.8) | 4(19.0) | 0 | 1(3.6) |
| 減量に至った有害事象 | 1(4.8) | 5(23.8) | 1(3.4) | 2(7.1) |

※4 A23-301試験では本薬投与開始から6週間、同様にA19-201試験では本薬投与開始から18週間

※5 漸増投与期終了後から試験終了まで

国内第Ⅱ相試験 (A19-201試験) ^{1,2)}

1) 社内資料：国内第Ⅱ相試験 (A19-201試験) [承認時評価資料]

2) Edahiro Y, et al. Int J Hematol. 2022; 116(2): 215-227.

本試験はPharmaEssentia Corporationの支援で行われた。著者には同社の社員が含まれる。

試験概要

| | |
|--|--|
| <p>目的</p> | <p><主要目的> 現在の標準治療の適用が困難な成人日本人PV患者を対象に、ベスレミの安全性及び瀉血を要しないCHRについての有効性を検討する。</p> |
| <p>試験デザイン</p> | <p>多施設共同、単群、非盲検第Ⅱ相試験</p> |
| <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 30%;"> <p>日本人PV患者 29例</p> <p><主な組み入れ基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 20歳以上 ・ WHO分類2008又はWHO分類2016により診断 ・ 現在の標準治療の適用が困難 ・ HU治療に不耐容な患者(抵抗性は除く)、又は細胞減少療法による治療歴のない患者 (HU治療期間<累積3年) </div> <div style="width: 60%;"> <p>アスピリン^{※1}75~150 mg/日を併用 (アスピリン禁忌の場合は他の抗血栓薬)</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px auto; width: 80%;"> <p>ベスレミ 2週ごとに皮下投与</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 開始用量100 µg/回^aで、安定した血液学的パラメータ^bを達成するまで2週ごとに50 µgずつ増量し、最大用量を500 µgとした。 ・ 維持用量は、忍容性が保たれ、疾患に対して考えられる最良のCHRが得られる最高用量とした。 </div> </div> </div> <div style="text-align: center; margin-top: 20px;"> <p>スクリーニング 2週ごとに来院(必要な場合に瀉血を実施^c) フォローアップ</p> <p>-4 0 2週ごとに50 µgずつ増量、最大500 µg 36 52 56 (週)</p> <p>ベスレミ 投与開始 試験終了</p> <p>投与量 100 µg^a</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block; margin-top: 10px;"> <p>主要評価項目 瀉血を要しないCHR達成率</p> </div> </div> <p>a: 他の細胞減少療法を施行中の患者は50 µg/回で開始し、ベスレミ増量に従って他の細胞減少療法を適切に漸減した。 b: 安定した血液学的パラメータの定義: HCT<45%、PLT≤400×10⁹/L、WBC≤10×10⁹/L c: 瀉血はHCT<45%を目標に実施した。HCT≥45%の場合には、血行動態を観察しながら瀉血(200~400mL/回)し、高齢者や心血管系疾患のある患者には少量(100~200mL/回)となるように考慮した。 ※1 真性多血症に対しては国内未承認。効能効果、用法用量は電子添文をご確認ください。</p> | |
| <p>対象</p> | <p>現在の標準治療の適用が困難な成人日本人PV患者 29例</p> <p><主な選択基準> 20歳以上、WHO分類2008³⁾又はWHO分類2016⁴⁾に基づくPVの診断、現在の標準治療の適用が困難、HU治療に不耐容な患者、又は細胞減少療法による治療歴のない患者 (HU治療期間<累積3年)</p> <p><主な除外基準> 症候性脾腫の認められる患者、いずれかの適応症に対しIFNα使用歴のある患者、IFNαに対し禁忌又はIFNαに対する過敏症を有する患者</p> |
| <p>投与方法</p> | <p>適格患者に対し、ベスレミを開始用量100 µg/回(他の細胞減少療法下の患者は50 µg/回)で2週に1回皮下投与し、安定した血液学的パラメータ(HCT<45%、PLT≤400×10⁹/L、WBC≤10×10⁹/L)を達成するまで2週ごとに50 µgずつ増量した(並行して、他の細胞減少療法を適切に漸減)。投与期間は12ヵ月間、最大推奨用量は2週ごとに500 µg/回とした。</p> |

| | |
|-----------------------|---|
| <p>評価項目 (有効性)</p> | <p><主要評価項目> 36、52週時に瀉血を要しないCHR達成率(中央検査測定による) 主要評価項目における奏効例とは、36週時と52週時で、過去3ヵ月以内に瀉血を必要とせず①HCT<45%、②PLT\leq400\times10⁹/L、③WBC\leq10\times10⁹/Lのすべてを満たした患者と定義した。</p> <p><副次評価項目> 経時的な疾患奏効率^{※2,3}、HU前治療の有無別のCHR達成率^{※3}、CHR持続率^{※4}、最初のCHR達成までの期間、瀉血回数^{※5}、最初の瀉血までの期間、JAK2 V617F変異アレルバーデン値^{※3}及びベースラインからの変化量^{※3}、HCT、WBC、PLT及び脾臓サイズのベースラインからの変化量^{※3}、血栓性又は出血性イベントを起こさなかった被験者の割合、血液学的パラメータ(中央検査測定)の推移^{※3}、血液学的パラメータの52週時の目標達成率、脾臓サイズの推移^{※3}</p> <p>※2 奏効率は、各評価時でCHR(「過去3ヵ月以内に瀉血なしでHCT<45%」,「PLT\leq400\times10⁹/L」,「WBC\leq10\times10⁹/L」の基準をすべて満たす)を達成した患者の割合と定義した。 ※3 本稿では12、24、36、52週時の結果について記載した。 ※4 本稿では3、6、9、12ヵ月時の結果について記載した。 ※5 本稿では52週時の結果について記載した。</p> <p><探索的評価項目> 分子遺伝学的奏効(MR)^{※6} 等</p> <p>※6 本稿では12、24、36、52週時の結果について記載した。</p> |
| <p>評価項目 (安全性)</p> | <p>有害事象の発現割合、治験薬との関連性(副作用)、重篤性、試験中止に至った有害事象 等</p> |
| <p>解析計画</p> | <p><解析対象集団> ITT集団：29例(治験薬を1回以上投与) 安全性解析対象集団：29例(治験薬を1回以上投与)</p> <p><解析方法> 生存時間解析(CHR達成までの期間、最初の瀉血までの期間)は、Kaplan-Meier推定法で分布、中央値、95%CIを算出した。また、CHR持続期間についてはCHR達成例のみを解析対象とし、CHR達成の評価時点からCHR消失の評価時点までの日数を算出した。1例で複数回のCHRを達成した場合には、最長期間を解析に用いた。各医療機関での測定に基づく疾患奏効は、データが利用可能な場合、感度分析として解析した。</p> |
| <p>データ カットオフ</p> | <p>2021年6月15日</p> |

CHR[complete hematological response]: 血液学的完全奏効、CI[confidence interval]: 信頼区間、HCT[hematocrit]: ヘマトクリット、HU[hydroxyurea]: ヒドロキシウレア(日本の一般名はヒドロキシカルバミド)、IFN[interferon]: インターフェロン、ITT[Intent-to-Treat]、JAK2[Janus kinase 2]: ヤヌスキナーゼ2、MR[molecular response]: 分子遺伝学的奏効、PLT[platelet]: 血小板、PV[polycythemia vera]: 真性多血症、WBC[white blood cell]: 白血球、WHO[World Health Organization]: 世界保健機関

3) Tefferi A, et al. Leukemia. 2008; 22(1): 14-22.
4) Arber DA, et al. Blood. 2016; 127(20): 2391-2405.

▶ 検査スケジュール

| 項目 | スクリーニング | 治療期間 | | 試験治療終了時 | 安全性フォローアップ |
|--|---------|--|---------------------------|-------------------|------------|
| | | 2週ごとに実施 (評価時点は除く) | 12週ごとに実施 (3か月、6か月、9か月) | 12か月目又は 早期治療中止 | 試験治療終了28日後 |
| 妊娠検査(尿) | ● | ●(4週ごと) | ● | ● | ● |
| 標準心エコー検査 | ● | | | ● | ●(中止例のみ) |
| 標準12誘導心電図ECG | ● | 0週、0週+96時間、 2週、4週、28週、 28週+96時間 | ● | ● | ● |
| 身体的検査 | ● | ● | ● | ● | ● |
| バイタルサイン | ● | ● | ● | ● | ● |
| 血液生化学検査(スモールパネル) | ● | ● | ● | ● | ● |
| 血液生化学検査(ラージパネル) | ● | | ● | ● | |
| 凝固検査(血液) | ● | | ● | ● | ● |
| ウイルス学的検査(血液) | ● | | | | |
| HbA1c | ● | | | | |
| 血液学的検査(スモールパネル) | ● | ● | ● | ● | ● |
| 血液学的検査(ラージパネル) | ● | | ● | ● | |
| 免疫学的検査(血液) | ● | | ● | ● | ● |
| 尿検査 | ● | ● | ● | ● | ● |
| 尿中β2ミクログロブリン検査 | ● | | | ● | |
| ECOG PS | ● | 0週のみ | ● | ● | ● |
| 脾臓サイズ測定 | ● | 0週のみ | ● | ● | |
| 遺伝子・変異検査用サンプル (JAK2 アレルバーデンを含む)(血液) | ● | 0週のみ | ● | ● | |
| 骨髄サンプル採取(オプション) | ● | | | ● | |
| 有害事象 | ● | ● | ● | ● | ● |
| 免疫原性(血液) | | 0週、4週 (0週:0時間、 168時間、 4週:0時間) | ● | ● | ● |
| HADS | ● | | ● | ● | ● |
| 眼検査 | ● | | | ● | |
| 胸部X線検査 | ● | | | ● | |

バイタルサイン：脈拍、血圧、体温

血液生化学検査(スモールパネル)：BUN、ALT、AST、GGT、LDH、総ビリルビン

血液生化学検査(ラージパネル)：NT-proBNP又はBNP、Na⁺、K⁺、Ca²⁺、Cl⁻、尿酸、血糖、アルカリホスファターゼ、アミラーゼ、リパーゼ、クレアチニン、総蛋白、アルブミン、LDL、HDL、コレステロール、中性脂肪、血清鉄、トランスフェリン、TSH及びFT₄

凝固検査(血液)：PT-INR、aPTT、フィブリノゲン

ウイルス学的検査：HBsAg、HCV抗体、HIV抗体

血液学的検査(スモールパネル)：ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、RBC、WBC

血液学的検査(ラージパネル)：WBC分画(好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球)、MCV

免疫学的検査：ANA、TgAb(サイログロブリンに対する自己抗体)、TPOAb(甲状腺ペルオキシダーゼに対する自己抗体)

尿検査：pH、潜血、蛋白、グルコース、WBC、亜硝酸塩

脾臓サイズ測定：超音波検査

胸部X線検査：スクリーニング時は、受診日の12週間前以降に撮影したX線検査結果を利用可能とした。また、早期中止の場合は、安全性フォローアップに必要な場合を除き、X線検査は行わなかった(放射線被曝による負担を軽減するため)。

▶ ヒドロキシカルバミド前治療から本剤投与への切り替え方法

ヒドロキシカルバミドを含む細胞減少療法薬を投与中の症例は、ベスレミの開始用量を50 μgとして、併用にて開始しました。投与開始2週目以降、ベスレミの用量を50 μgずつ増量し、同時にヒドロキシカルバミド等を減量(ヒドロキシカルバミドの場合250~500 mgずつ)して、投与13週までに中止しました。治験実施計画書に記載されたヒドロキシカルバミドからの切り替え方法は、以下のとおりです。

ヒドロキシカルバミドからベスレミへの切り替え方法

| | ヒドロキシカルバミドの投与量 | ベスレミの投与量 |
|-------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------|
| 投与開始1~2週目 | ベースライン時の投与量の100% | 50 μg |
| 投与開始3~12週目 ヒドロキシカルバミドの早期中止が推奨される | ヒドロキシカルバミドを2週間ごとに 250~500 mgずつ減量する | ベスレミを2週間ごとに 50 μgずつ増量 |
| 投与開始13週目以降 | 中止 | CHRに至るまで単独投与 |

CHR：血液学的完全奏効

本剤とヒドロキシカルバミド等の細胞減少療法薬との継続的な併用については検討されておらず、推奨されませんのでご注意ください。

▶ 本剤の曝露状況

治療期間中央値は378.0日(範囲：112~385日)で、平均累積投与量は8,679.3 μg、4週あたりの平均投与量は662.5 μgでした。また、ベスレミの1回あたりの投与量は、投与開始後約18週間で最大投与量のプラトーに到達し、試験終了時点の平均投与量は396.3 μg/回(中央値500 μg/回)でした。

▶ 維持用量の分布及び試験終了時の投与量別の患者背景

維持用量(同一用量が3回連続かつ最も高い用量)の分布及び試験終了時の投与量別の患者背景は以下のとおりでした。

維持用量^{※1}の分布

| 維持用量 | 例数 | 維持用量 | 例数 |
|--------|-----|--------|----|
| 500 μg | 15例 | 300 μg | 3例 |
| 450 μg | 1例 | 250 μg | 3例 |
| 400 μg | 1例 | 200 μg | 1例 |
| 350 μg | 3例 | 150 μg | 2例 |

※1 維持用量到達後に減量された患者を含む

試験終了時の投与量別の患者背景(ベースライン時点)

| | 高用量(400~500 μg) 17例 | 低用量(350 μg以下) 12例 |
|------------------------------|--|--|
| 年齢 中央値(範囲) | 51歳(26~61歳) | 57歳(34~72歳) |
| 性別 | 女性 | 6例 |
| | 男性 | 6例 |
| ヒドロキシカルバミド治療歴を有する患者の割合 | 47.1%(8/17例) | 41.7%(5/12例) |
| HCT 中央値(範囲) | 46.6%(40.5~54.9%) | 46.7%(37.7~55.4%) |
| WBC 中央値(範囲) | 21.8×10 ⁹ /L(4.3~33.4×10 ⁹ /L) | 11.1×10 ⁹ /L(5.5~29.7×10 ⁹ /L) |
| PLT 中央値(範囲) | 780×10 ⁹ /L(269~1781×10 ⁹ /L) | 558×10 ⁹ /L(285~1147×10 ⁹ /L) |
| 瀉血を要する患者の割合 | 23.5%(4/17例) | 33.3%(4/12例) |
| JAK2 V617F変異アレルバーデン値 中央値(範囲) | 79.6%(38.3~94.6%) | 53.6%(24.5~96.7%) |
| 高リスク ^{※2} の患者の割合 | 17.6%(3/17例) | 41.7%(5/12例) |
| CHR ^{※3} 達成率 | 47.1%(8/17例) | 58.3%(7/12例) |

※2 年齢60歳以上又は血栓症の既往がある患者が高リスクとされた。(J Clin Oncol 2011; 29: 761-770)

※3 各医療機関での測定

有効性

CHR※を達成した患者の割合・CHR※を維持した患者の割合 (ITT集団)

| | 29例 |
|-------------------------------|------------|
| 試験終了時点(52週)でCHRを達成した患者の割合 | 55.2%(16例) |
| 初回CHR達成以降、試験終了までCHRを維持した患者の割合 | 27.6%(8例) |
| 24週時点で3回連続するCHRを達成した患者の割合 | 37.9%(11例) |

※各医療機関での測定

安全性

副作用(1例以上に発現した副作用、安全性解析対象集団)

| 器官別大分類 | 29例 | |
|--------------------------|-----------------|-----------|
| | 全Grade | Grade 3以上 |
| 基本語 | | |
| 副作用 | 29(100) | 0 |
| 臨床検査 | 21(72.4) | 0 |
| ALT増加 | 6(20.7) | 0 |
| 尿中β2ミクログロブリン増加 | 6(20.7) | 0 |
| AST増加 | 5(17.2) | 0 |
| 肝機能検査異常 | 4(13.8) | 0 |
| GGT増加 | 3(10.3) | 0 |
| 抗甲状腺抗体陽性 | 2(6.9) | 0 |
| 白血球数減少 | 2(6.9) | 0 |
| 抗核抗体増加 | 1(3.4) | 0 |
| 血中クレアチニン増加 | 1(3.4) | 0 |
| 血中甲状腺刺激ホルモン増加 | 1(3.4) | 0 |
| 脳性ナトリウム利尿ペプチド増加 | 1(3.4) | 0 |
| 心電図QT延長 | 1(3.4) | 0 |
| 肝酵素上昇 | 1(3.4) | 0 |
| NT-proBNP増加 | 1(3.4) | 0 |
| 血小板数減少 | 1(3.4) | 0 |
| 甲状腺機能検査異常 | 1(3.4) | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 18(62.1) | 0 |
| 脱毛症 | 16(55.2) | 0 |
| 湿疹 | 2(6.9) | 0 |
| そう痒症 | 1(3.4) | 0 |
| 発疹 | 1(3.4) | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 17(58.6) | 0 |
| 疲労 | 8(27.6) | 0 |
| インフルエンザ様疾患 | 8(27.6) | 0 |
| 発熱 | 4(13.8) | 0 |
| 注射部位反応 | 3(10.3) | 0 |
| 倦怠感 | 3(10.3) | 0 |
| 胃腸障害 | 8(27.6) | 0 |
| 下痢 | 5(17.2) | 0 |

| 器官別大分類 | 29例 | |
|----------------------|-----------------|-----------|
| 基本語 | 全Grade | Grade 3以上 |
| 腹痛 | 2 (6.9) | 0 |
| 便秘 | 1 (3.4) | 0 |
| 腸炎 | 1 (3.4) | 0 |
| 悪心 | 1 (3.4) | 0 |
| 口内炎 | 1 (3.4) | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 8 (27.6) | 0 |
| 筋肉痛 | 4 (13.8) | 0 |
| 関節痛 | 3 (10.3) | 0 |
| 背部痛 | 1 (3.4) | 0 |
| 骨痛 | 1 (3.4) | 0 |
| 筋骨格硬直 | 1 (3.4) | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 4 (13.8) | 0 |
| 貧血 | 3 (10.3) | 0 |
| 好中球減少症 | 1 (3.4) | 0 |
| 血小板減少症 | 1 (3.4) | 0 |
| 内分泌障害 | 3 (10.3) | 0 |
| 甲状腺機能低下症 | 2 (6.9) | 0 |
| 無痛性甲状腺炎 | 1 (3.4) | 0 |
| 精神障害 | 3 (10.3) | 0 |
| 不眠 | 2 (6.9) | 0 |
| 不安 | 1 (3.4) | 0 |
| 心臓障害 | 2 (6.9) | 0 |
| 動悸 | 1 (3.4) | 0 |
| 心室壁運動低下 | 1 (3.4) | 0 |
| 眼障害 | 1 (3.4) | 0 |
| 網膜出血 | 1 (3.4) | 0 |
| 肝胆道系障害 | 1 (3.4) | 0 |
| 肝機能異常 | 1 (3.4) | 0 |
| 神経系障害 | 1 (3.4) | 0 |
| 浮動性めまい | 1 (3.4) | 0 |
| 頭痛 | 1 (3.4) | 0 |

MedDRA version 23.0

例数 (%)

| | |
|-----------------------|--|
| <p>評価項目 (有効性)</p> | <p><主要評価項目> 24週時に瀉血を要しないCHR達成率 主要評価項目における奏効例とは、24週時で、過去12週以内に瀉血を必要とせずHCT<45%、PLT\leq400\times10⁹/L、WBC\leq10\times10⁹/Lのすべてを満たした患者と定義した。</p> <p><副次評価項目> 12、24週時ともに瀉血なしでCHRを達成した患者の割合、CHR達成までの期間、最終来院時におけるHCT、WBC、PLTのベースラインからの変化量、血液学的パラメータの最初の奏効*²達成までの期間、血液学的パラメータの奏効*²期間、24週時におけるJAK2 V617F変異アレルバーデン値のベースラインからの変化量、奏効維持用量(同一用量で3回連続投与)達成までの期間、瀉血が不要(12週以上)になるまでの期間、瀉血回数及び瀉血回数のベースラインからの変化量、各来院時にMPN-SAF TSSで評価した症状の改善、12及び24週時に血栓性及び出血性イベントを起こさなかった患者の割合 等 ※2 血液学的パラメータの奏効は、HCT<45%、WBC\leq10\times10⁹/L、PLT\leq400\times10⁹/Lと定義した。</p> |
| <p>評価項目 (安全性)</p> | <p>有害事象の発現割合、治験薬との関連性(副作用)、重篤性、試験中止に至った有害事象 等</p> |
| <p>解析計画</p> | <p><解析対象集団> ITT集団：21例(治験薬を1回以上投与) 安全性解析対象集団：21例(治験薬を1回以上投与)</p> <p><解析方法> 主要評価項目は、奏効を達成した患者数と割合、並びに95%CI(Clopper-Pearson CI)で示した。 特定の事象変数までの期間(血液学的パラメータの最初の奏効達成までの期間等)に対する時間の累積分布や中央値とCI等は、Kaplan-Meier法を用いて推定した。</p> |
| <p>データ カットオフ</p> | <p>2024年10月15日</p> |

CHR[complete hematological response]: 血液学的完全奏効、CI[confidence interval]: 信頼区間、HCT[hematocrit]: ヘマトクリット、IFN[interferon]: インターフェロン、ITT[Intent-to-Treat]、JAK2[Janus kinase 2]: ヤヌスキナーゼ2、MPN-SAF TSS [Myeloproliferative Neoplasm Symptom-Assessment Form Total Symptom Score]: 骨髄増殖性腫瘍 症状評価フォーム 総症状スコア、PLT[platelet]: 血小板、PV[polycythemia vera]: 真性多血症、ULN[upper limit of normal]: 基準範囲上限、WBC[white blood cell]: 白血球、WHO[World Health Organization]: 世界保健機関

2) Tefferi A, et al. Leukemia. 2008; 22(1): 14-22.
3) Arber DA, et al. Blood. 2016; 127(20): 2391-2405.

▶ 検査スケジュール

| 項目 | スクリーニング | 治療期間 | | | 試験治療終了時 | 安全性フォローアップ |
|---|---------|--------|--------------------------------------|----------------------------------|---------|------------|
| | | ベースライン | 副次評価項目の評価 (2週、6週、10週、14週、18週、22週) | 主要評価項目の評価 (4週、8週、12週、16週、20週) | 24週 | 試験治療終了14日後 |
| 妊娠検査(尿) | ● | ● | | ● | ● | ● |
| 胸部X線検査 | ● | | | | ● | ● |
| 標準12誘導心電図ECG | ● | ● | | ● | ● | ● |
| 身体的検査 | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| 身長、体重、バイタルサイン | ● | ● | | ● | ● | ● |
| 血液生化学検査(スモールパネル) | | | ● | | | |
| 血液生化学検査(ラージパネル) | ● | ● | | ● | ● | ● |
| 凝固検査(血液) | ● | ● | | ● | ● | ● |
| ウイルス学的検査(血液) | ● | | | | | |
| 血液学的検査(スモールパネル) | | | ● | | | |
| 血液学的検査(ラージパネル) | ● | ● | | ● | ● | ● |
| 免疫学的検査(血液) | ● | | | ● | ● | ● |
| 尿検査 | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| 尿中β2ミクログロブリン検査 | ● | | | ● | ● | |
| ECOG PS | ● | ● | | ● | ● | ● |
| 遺伝子変異検査 (JAK2 V617Fアレルバーデン値) (血液) | | ● | | | ● | |
| 有害事象 | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| 免疫原性(血液) | ● | ● | ●(2週のみ) | ●(4週、12週のみ) | ● | ● |
| QOL(MPN-SAF-TSS) | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| 腹部超音波検査(脾臓サイズ) | ● | | | ●(12週のみ) | ● | |
| 眼検査 | ● | | | | ● | ● |

妊娠検査：妊娠可能又は閉経後2年未満の女性全員に、ベスレミ初回投与前7日以内及びその後4週間ごとに実施した。尿による妊娠検査が実施できない場合は、血液による妊娠検査も可とした。被験者が初回投与前7日以内に検査を受けた場合、ベスレミの初回投与前時に再検査は行わなかった。

胸部X線検査：スクリーニング時は来院前12週間以内の結果を用いることも可とした。試験治療終了時及び安全性フォローアップ時は臨床的に必要な場合のみ実施した(放射線被曝による負担を軽減するため)。

標準12誘導心電図ECG：スクリーニング時及びベースライン時に実施した。主要評価項目の評価時、試験治療終了時及び安全性フォローアップ時は臨床的に必要な場合のみ実施した。

身長、体重、バイタルサイン：バイタルサインは体温、血圧、脈拍、呼吸数を測定した。身長はスクリーニング時のみ、体重はスクリーニング時、ベースライン時、主要評価項目の評価時、試験治療終了時及び安全性フォローアップ時に測定した。

血液生化学検査(スモールパネル)：BUN又は尿素、ALT、AST、GGT、LDH、総ビリルビン

血液生化学検査(ラージパネル)：BUN又は尿素、ALT、AST、GGT、LDH、総ビリルビン(直接及び間接)、NT-proBNP又はBNP、Na⁺、K⁺、Ca²⁺、Cl⁻、尿酸、血糖、アルカリホスファターゼ、クレアチニン、総蛋白、アルブミン、LDL、HDL、総コレステロール、トリグリセリド、血清鉄、トランスフェリン、TSH、FT₄。ベースライン時は来院前7日以内の測定結果を用いることも可とした。

凝固検査：PT-INR、aPTT、フィブリノゲン。ベースライン時は来院前7日以内の測定結果を用いることも可とした。

ウイルス学的検査(血液)：HBsAg、HCV抗体、HIV抗体

血液学的検査(スモールパネル)：ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、RBC、WBC

血液学的検査(ラージパネル)：ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、RBC、WBC、WBC分画(好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球、網状赤血球)、MCV。ベースライン時は来院前7日以内の測定結果を用いることも可とした。

免疫学的検査：ANA、TgAb(サイログロブリンに対する自己抗体)、TPOAb(甲状腺ペルオキシダーゼに対する自己抗体)

尿検査：pH、潜血、蛋白、グルコース、WBC、亜硝酸塩。ベースライン時は来院前7日以内の測定結果を用いることも可とした。

遺伝子変異検査：中央検査機関でJAK2 V617Fアレルバーデン値を測定した。スクリーニング前に定量検査又は定性検査を受けた場合は、スクリーニング時の検査は不要とした。

免疫原性(血液)：中央検査機関で抗ベスレミ抗体[抗薬物抗体(ADA)]を測定した。

脾臓サイズ測定：超音波検査

▶ 他の細胞減少療法薬から本剤に切り替えられた患者に関する情報

A23-301試験では、ヒドロキシカルバミド治療歴のある患者が10例組み入れられました。ヒドロキシカルバミドが投与されている場合には、本剤投与開始前にヒドロキシカルバミドの投与を中止することとされました。本剤への切り替え時の詳細は、以下のとおりです。

ヒドロキシカルバミドからベスレミへ切り替えられた患者の詳細

| | | ヒドロキシカルバミドから ベスレミに切り替えられた患者 10例 |
|---------------------|--------------|---------------------------------------|
| ヒドロキシカルバミドの漸減の有無 | | 無し |
| 切り替え時のヒドロキシカルバミドの用量 | 500mg | 5例 |
| | 1000mg | 4例 |
| | 1500mg | 1例 |
| ヒドロキシカルバミドの中止時期 | ベスレミ投与開始1日前 | 9例 |
| | ベスレミ投与開始23日前 | 1例 ^{※1} |

※1 切り替え時のヒドロキシカルバミド投与量：500mg

有効性

CHR^{※2}を達成した患者の割合・CHR^{※2}を維持した患者の割合(ITT集団)

| | 21例 |
|-------------------------------|------------|
| 試験終了時点(24週)でCHRを達成した患者の割合 | 57.1%(12例) |
| 初回CHR達成以降、試験終了までCHRを維持した患者の割合 | 47.6%(10例) |
| 24週時点で3回連続するCHRを達成した患者の割合 | 47.6%(10例) |

※2 各医療機関での測定

安全性

副作用(1例以上に発現した副作用、安全性解析対象集団)

| 器官別大分類 | 21例 | |
|----------------|-----------|-----------|
| | 全Grade | Grade 3以上 |
| 基本語 | | |
| 副作用 | 21(100.0) | 0 |
| 臨床検査 | 21(100.0) | 0 |
| 尿中β2ミクログロブリン増加 | 16(76.2) | 0 |
| AST増加 | 6(28.6) | 0 |
| ALT増加 | 5(23.8) | 0 |
| 白血球数減少 | 4(19.0) | 0 |
| 血中甲状腺刺激ホルモン増加 | 2(9.5) | 0 |
| GGT増加 | 2(9.5) | 0 |
| 血小板数減少 | 2(9.5) | 0 |
| 甲状腺機能検査異常 | 2(9.5) | 0 |
| 血中甲状腺刺激ホルモン減少 | 1(4.8) | 0 |
| 好中球数減少 | 1(4.8) | 0 |
| 網膜凶異常 | 1(4.8) | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 12(57.1) | 0 |
| 脱毛症 | 10(47.6) | 0 |
| そう痒症 | 1(4.8) | 0 |
| 発疹 | 1(4.8) | 0 |

| 器官別大分類 | 21例 | |
|--------------------------|-----------------|-----------|
| 基本語 | 全Grade | Grade 3以上 |
| 皮膚出血 | 1 (4.8) | 0 |
| 蕁麻疹 | 1 (4.8) | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 8 (38.1) | 0 |
| 注射部位反応 | 3 (14.3) | 0 |
| 疲労 | 2 (9.5) | 0 |
| インフルエンザ様疾患 | 2 (9.5) | 0 |
| 発熱 | 2 (9.5) | 0 |
| 倦怠感 | 1 (4.8) | 0 |
| 末梢性浮腫 | 1 (4.8) | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 7 (33.3) | 0 |
| 貧血 | 4 (19.0) | 0 |
| 白血球減少症 | 3 (14.3) | 0 |
| 血小板減少症 | 2 (9.5) | 0 |
| 胃腸障害 | 7 (33.3) | 0 |
| 腹部不快感 | 1 (4.8) | 0 |
| 腹部膨満 | 1 (4.8) | 0 |
| アフタ性潰瘍 | 1 (4.8) | 0 |
| 便秘 | 1 (4.8) | 0 |
| 下痢 | 1 (4.8) | 0 |
| 口内乾燥 | 1 (4.8) | 0 |
| 軟便 | 1 (4.8) | 0 |
| 口内炎 | 1 (4.8) | 0 |
| 肝胆道系障害 | 4 (19.0) | 0 |
| 肝機能異常 | 2 (9.5) | 0 |
| 肝障害 | 1 (4.8) | 0 |
| 肝損傷 | 1 (4.8) | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 3 (14.3) | 0 |
| 関節炎 | 1 (4.8) | 0 |
| 背部痛 | 1 (4.8) | 0 |
| 筋肉痛 | 1 (4.8) | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | 1 (4.8) | 0 |
| 膀胱炎 | 1 (4.8) | 0 |
| 精神障害 | 1 (4.8) | 0 |
| うつ病 | 1 (4.8) | 0 |
| 腎および尿路障害 | 1 (4.8) | 0 |
| 蛋白尿 | 1 (4.8) | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 (4.8) | 0 |
| 胸水 | 1 (4.8) | 0 |

MedDRA version 27.0

例数 (%)

他の細胞減少療法薬から本剤に切り替えられた患者における本剤の漸増投与時のGrade 3以上の有害事象又は重篤な有害事象の発現はなかった。

● 参考資料 臨床試験

500 μ gに到達後に休薬又は減量が必要となった有害事象の発現状況

| | 用量(μ g) 減量前→減量後 | 減量/休薬理由 | Grade | 重篤性 | 因果関係 | 転帰 |
|---------|-------------------------|----------|-------|-----|------|-----|
| 40歳代・女性 | 500→350 | 白血球減少症 | 2 | 非重篤 | 有 | 回復 |
| | 350→250 | 白血球減少症 | 2 | 非重篤 | 有 | 未回復 |
| 50歳代・女性 | 500→350 | 白血球減少症 | 2 | 非重篤 | 有 | 回復 |
| 70歳代・男性 | 500→350 | 急性腎盂腎炎 | 3 | 重篤 | 無 | 回復 |
| | 500→350 | 播種性血管内凝固 | 4 | 重篤 | 無 | 回復 |
| 50歳代・女性 | 500→350 | 白血球数減少 | 2 | 非重篤 | 有 | 回復 |
| 70歳代・男性 | 500→350 | 食欲減退、不眠症 | 2 | 非重篤 | 無 | 回復 |
| | 350→250 | 慢性閉塞性肺疾患 | 3 | 非重篤 | 無 | 未回復 |
| 50歳代・男性 | 500→350 | 網膜凶異常 | 2 | 非重篤 | 有 | 回復中 |
| 40歳代・男性 | 500→350 | 白血球数減少 | 2 | 非重篤 | 有 | 未回復 |
| 80歳代・女性 | 500→中断 | うつ病 | 2 | 非重篤 | 有 | 未回復 |

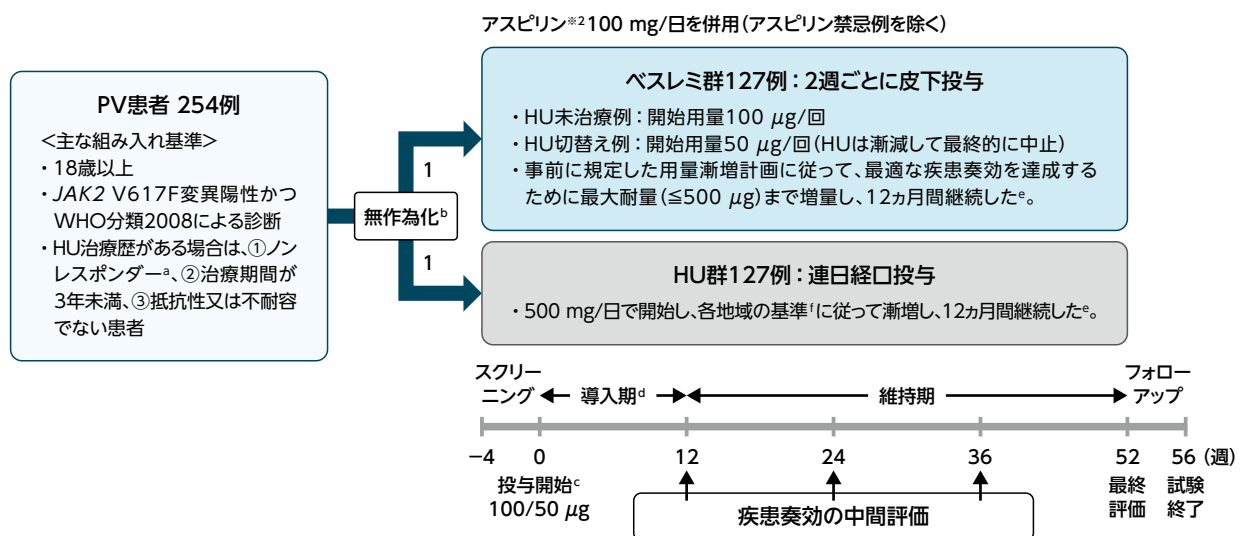
海外第Ⅲ相試験 (PROUD-PV試験、海外データ) 1,2)

1) Gisslinger H, et al. Lancet Haematol. 2020; 7(3): e196-e208.
 本試験はAOP Orphan社 (現 AOP Health社) の支援で行われた。著者には同社の社員が含まれる。
 AOP Orphan社はPharmaEssentia Corporationとの提携会社である。
 2) 社内資料：海外第Ⅲ相試験 (PROUD-PV試験) [承認時評価資料]

本試験において対照群であるヒドロキシカルバミド群に対するベスレミ群の非劣性は検証されませんでした。

試験概要

| | |
|--------|--|
| 目的 | <p><主要目的> HU未治療又は現在治療中のPV患者を対象に、疾患奏効率を用いてHUに対するベスレミの非劣性を検証する*1。 ※1 本試験の当初の主要目的は「HUに対するベスレミの優越性の検証」であったが、その後に報告された文献においてHUの血液学的奏効率が本試験で予測した15% (過去の文献に基づいて推定) を超える可能性が示唆されたことから、データベースロック並びに盲検解除前に試験実施計画書を改訂し、本試験の主要目的を「非劣性の検証」とした1)。</p> <p><副次目的> ベスレミの安全性、QOL、JAK2 V617F変異アレルバーデン値の変化量について、HU群を対照に評価する。</p> |
| 試験デザイン | 多施設共同、無作為化、並行群間比較、非盲検第Ⅲ相試験 |



a : 主要評価項目の奏効条件 (過去3ヵ月以内に瀉血なしでHCT<45%、PLT<400×10⁹/L、WBC<10×10⁹/L、脾臓サイズ正常) で定義。
 b : 層別因子：HU治療歴 (有/無)、スクリーニング時の年齢 (60歳以下/60歳超)、血栓塞栓症の既往 (有/無)
 c : 試験薬初回投与前にHCT<45%を維持するまで、全例に瀉血した (必要な場合には無作為化前の予定外来院で実施)。
 d : 導入期では、適切に疾患を奏効 (HCT<45%、PLT<400×10⁹/L、WBC<10×10⁹/L) させるため試験薬の用量を調整した。
 e : 奏効評価の揺らぎを避ける目的で、PLT及びWBCにはULNを約20%下回る目標値 (PLT: 300×10⁹/L、WBC: 8×10⁹/L)、HCTは瀉血なしで40~42%を達成するように試験責任医師に要請した。完全奏効を達成しない場合には、各症例に最大耐量を投与し、維持期に完全奏効を達成し、その状態を維持することとした。
 f : 本邦における承認用法及び用量は、「ヒドロキシカルバミドとして、通常成人1日500 mg~2,000 mgを1~3回に分けて経口投与する。寛解後の維持には1日500 mg~1,000 mgを1~2回に分けて経口投与する。なお、血液所見、症状、年齢、体重により初回量、維持量を適宜増減する」である。
 ※2 真性多血症に対しては国内未承認。効能効果、用法用量は電子添文をご確認ください。

| | |
|------|---|
| 対象 | <p>JAK2 V617F変異を有するPV患者 254例</p> <p><主な選択基準> 18歳以上、JAK2 V617F変異陽性かつWHO分類2008³⁾に基づきPVと診断された患者、HU治療歴がある場合は①ノンレスポナー、②治療期間が3年未満、③抵抗性又は不耐容でない患者</p> <p><主な除外基準> 3年未満のHU治療を除き、本試験の組み入れ前に全身性の細胞減少治療を受けた患者、試験薬 (PEG-IFN又はHU) 又はその賦形剤のいずれかに禁忌の患者、非PEG-IFNα又はPEG-IFNαの全身投与歴のある患者</p> |
| 投与方法 | <p>ベスレミ群：開始用量を1回100 µgとし、2週ごとに皮下投与 (12か月間：ベネフィットが得られた患者には、本試験参加12か月後にCONTINUATION-PV試験⁴⁾への参加が打診された)</p> <p>HU群：開始用量を1日500 mgとし、連日経口投与 (12か月間)</p> |

| | |
|-----------------------|--|
| <p>評価項目 (有効性)</p> | <p><主要評価項目> 12ヵ月時の疾患奏効率^{※3,4} ※3 主要評価項目における疾患奏効の定義：過去3ヵ月以内に瀉血なしでHCT<45%、PLT<400×10⁹/L、WBC<10×10⁹/L、脾臓サイズ正常[中央検査施設にて盲検下で画像診断し、長径が女性12cm以内、男性13cm以内] ※4 解析対象集団はFASとし、感度分析としてPPSについても解析した。</p> <p><副次評価項目> 血液学的パラメータ、臨床的パラメータ(瀉血回数) 等</p> <p><その他の評価項目(FAS)> 分子遺伝学的パラメータ 等</p> |
| <p>評価項目 (安全性)</p> | <p>有害事象の発現割合、治験薬との関連性(副作用)、重篤性、試験中止に至った有害事象 等</p> |
| <p>解析計画</p> | <p><解析対象集団> FAS：254例(無作為化されたすべての被験者のうち、治験薬を服用せず、無作為化後の追跡データのなかった被験者を除外した被験者集団) PPS^{※5}：229例(FASのうち、重大な治験実施計画書違反のあった被験者を除外した被験者集団) 安全性解析対象集団：254例(治験薬を1回以上服用したすべての被験者集団) ※5 PPSは感度分析として主要解析と同様の方法で解析した。</p> <p><解析方法> 有効性の主要な解析は、FASを対象として重みづけしたCochran-Mantel-Haenszel(CMH)法を用いて、疾患奏効率の群間差とその95%CI及び99%CIを算出した。層別因子はHU治療歴(有/無)及び年齢(≤60歳、>60歳)、血栓塞栓症の既往(有/無)であった。非劣性は、両群の疾患奏効率の差のMantel-Haenszelの共通推定値の両側95%CIの下限が-10.5%を上回った場合に検証されるとした。また、両群間の非劣性検定はWald検定を用いて算出した(層別因子による調整なし)。その他の有効性の副次的な解析は、記述統計量と標準的な検定を探索的に実施した。また、感度分析としてPPSを対象に主要解析と同様の方法で解析した。</p> |
| <p>データ カットオフ</p> | <p>2017年1月23日</p> |

CI[confidence interval]: 信頼区間、FAS[Full Analysis Set]: 最大の解析対象集団、HCT[hematocrit]: ヘマトクリット、HU[hydroxyurea]: ヒドロキシウレア(日本の一般名はヒドロキシカルバミド)、IFN[interferon]: インターフェロン、JAK2[Janus kinase 2]: ヤヌスキナーゼ2、PLT[platelet]: 血小板、PV[polycythemia vera]: 真性多血症、PPS[per protocol set]: 治験実施計画書遵守集団、QOL[quality of life]: 生活の質、ULN[upper limit of normal]: 基準範囲上限、WBC[white blood cell]: 白血球、WHO[World Health Organization]: 世界保健機関

3) Tefferi A, et al. Leukemia. 2008; 22(1): 14-22.

4) 社内資料：海外第Ⅲ相試験(CONTINUATION-PV試験)[承認時評価資料]

安全性

副作用(いずれかの群で全Gradeにおける発現率5%超、安全性解析対象集団)

| 器官別大分類 基本語 | ベスレミ群 127例 | | ヒドロキシカルバミド群 127例 | |
|--------------------------|---------------|-----------|---------------------|-----------|
| | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 |
| 副作用 | 76(59.8%) | 9(7.1%) | 96(75.6%) | 17(13.4%) |
| 血液およびリンパ系障害 | | | | |
| 血小板減少症 | 18(14.2%) | 1(0.8%) | 34(26.8%) | 4(3.1%) |
| 白血球減少症 | 11(8.7%) | 2(1.6%) | 27(21.3%) | 4(3.1%) |
| 貧血 | 7(5.5%) | 0 | 28(22.0%) | 1(0.8%) |
| 臨床検査 | | | | |
| GGT増加 | 12(9.4%) | 5(3.9%) | 0 | 0 |
| ALT増加 | 7(5.5%) | 1(0.8%) | 0 | 0 |
| 血小板数減少 | 2(1.6%) | 0 | 8(6.3%) | 2(1.6%) |
| 肝酵素上昇 | 7(5.5%) | 1(0.8%) | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | | | | |
| 下痢 | 4(3.1%) | 0 | 7(5.5%) | 1(0.8%) |
| 悪心 | 1(0.8%) | 0 | 12(9.4%) | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | | |
| 疲労 | 10(7.9%) | 0 | 8(6.3%) | 0 |
| インフルエンザ様疾患 | 7(5.5%) | 0 | 0 | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | | | |
| 関節痛 | 7(5.5%) | 1(0.8%) | 0 | 0 |
| 筋肉痛 | 9(7.1%) | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | | | | |
| そう痒症 | 7(5.5%) | 0 | 4(3.1%) | 0 |

MedDRA version 18.1

例数(%)



抗悪性腫瘍剤 / ロペグインターフェロン α -2b製剤

薬価基準収載

ベスレミ[®] 250 μ gシリンジ
皮下注 500 μ gシリンジ
BESREMI[®] Subcutaneous Injection Syringes ロペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)

劇薬、処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること

| | | | | |
|------------|---------------|--|------------------|------------------|
| 販売名 | 和名 | ベスレミ [®] 皮下注250 μ gシリンジ・500 μ gシリンジ | | |
| | 洋名 | BESREMI [®] Subcutaneous Injection Syringes | | |
| 一般名 | 和名 | ロペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) | | |
| | 洋名 | Ropeginterferon Alfa-2b (Genetical Recombination) | | |
| 日本標準商品分類番号 | 874291 | 250 μ g | 500 μ g | |
| 薬効分類名 | 抗悪性腫瘍剤 | 承認番号 | 30500AMX00115000 | 30500AMX00116000 |
| 承認年月 | 2023年3月 | 薬価基準収載年月 | 2023年5月 | |
| 貯法 | 凍結を避け、2～8℃で保存 | 販売開始年月 | 2023年6月 | |
| 有効期間 | 36箇月 | | | |

1. 警告

1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

1.2 本剤の投与により間質性肺炎、自殺企図があらわれることがあるので、十分留意し、患者に対し副作用発現の可能性について十分説明すること。[8.2.8.7、9.1.1.7、11.1.1.7、11.1.1.1、11.1.6参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分、他のインターフェロン製剤又はワクチン等生物学的製剤に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 小柴胡湯を投与中の患者 [10.1参照]

2.3 自己免疫性肝炎の患者 [肝炎が悪化することがある。]

2.4 非代償性肝疾患の患者 [症状が悪化することがある。]

3. 組成・性状

3.1 組成

| 有効成分 | 販売名 | ベスレミ皮下注 | |
|------|------------------------------|------------------------------|----------------------------|
| | | 250 μ gシリンジ | 500 μ gシリンジ |
| | ロペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) | 1シリンジ中 250 μ g*/0.5mL | 1シリンジ中 500 μ g*/1mL |
| 添加剤 | ベンジルアルコール | 5.0mg | 10.0mg |
| | ポリソルベート80 | 0.025mg | 0.05mg |
| | 無水酢酸ナトリウム | 0.79mg | 1.58mg |
| | 水酢酸 | 0.025mg | 0.05mg |
| | 塩化ナトリウム | 4.0mg | 8.0mg |

*：インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)として。本剤は大腸菌を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

| 販売名 | ベスレミ皮下注 250 μ gシリンジ | ベスレミ皮下注 500 μ gシリンジ |
|------|----------------------------|----------------------------|
| 性状 | 無色～淡黄色の液 | |
| pH | 6.0 ± 0.5 | |
| 浸透圧比 | 約1.4 (生理食塩液に対する比) | |

4. 効能又は効果

真性多血症 (既存治療が効果不十分又は不適当な場合に限る)

5. 効能又は効果に関連する注意

臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17.臨床成績」項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

6. 用法及び用量

以下のA法又はB法により皮下投与する。

A法：通常、成人には、ロペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) (インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え))として1回100 μ g (他の細胞減少療法薬を投与中の場合は50 μ g)を開始用量とし、2週に1回投与する。患者の状態により適宜増減するが、増量は50 μ gずつ行い、1回500 μ gを超えないこと。
B法：通常、成人には、ロペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) (インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え))として1回250 μ gを開始用量とし、忍容性が良好であれば2週後に1回350 μ g、さらに2週後に1回500 μ g、以降は2週に1回500 μ gを投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 1 本剤投与中は、定期的に血液学的検査を実施し、好中球数、血小板数、ヘモグロビン量を確認し、用量を調整すること。
- 2 本剤の投与方法(A法又はB法)について、「17.臨床成績」項の内容等を熟知した上で選択すること。
- 3 A法で投与する場合は50 μ gずつ増減すること。また、B法で投与する場合は、下表に従い増減すること。

| 増量・減量時の用量 | | |
|---------------------|---------------|---------------------|
| 1段階減量の用量 (μ g) | 用量 (μ g) | 1段階増量の用量 (μ g) |
| 350 | 500 | — |
| 250 | 350 | 500 |
| 200 | 250 | 350 |
| 150 | 200 | 250 |
| 100 | 150 | 200 |
| — | 100 | 150 |

- 7.4 本剤の投与中に副作用があらわれた場合は、以下の基準を参考に、本剤を休業又は減量すること。
本剤の用量調節基準

| 副作用 | 程度 ^(注1) | 用量調節及び処置 |
|----------|--------------------------------|--|
| | | 好中球減少 |
| | 好中球数 500/mm ³ 未満 | グレード1以下に回復するまで休業する。回復後に投与を再開する場合、休業前の用量から50 μ g又は1段階 ^(注2) 減量する。 |
| 上記以外の副作用 | グレード2 | 用量を50 μ g又は1段階 ^(注2) 減量することを考慮する。 |
| | グレード3以上 | グレード1以下に回復するまで休業する。回復後に投与を再開する場合、休業前の用量から50 μ g又は1段階 ^(注2) 減量する。 |

注1) グレードはCommon Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0.1に準じる。

注2) A法で投与する場合は50 μ g、B法で投与する場合は1段階減量すること。

- 7.5 他の細胞減少療法薬を投与中の患者においてB法で本剤を投与する場合は、本剤の投与前に他の細胞減少療法薬の投与を終了すること。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 過量投与を防ぐため、あらかじめプレフィルドシリンジ内の過量の薬液を廃棄して、シリンジ内に残った必要投与量を投与すること。
- 8.2 抑うつ、自殺企図をはじめ、躁状態、攻撃的行動、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等の精神神経症状発現の可能性について患者及びその家族に十分理解させ、これらの症状があらわれた場合には直ちに連絡するように注意を与えること。[1.2、9.1.1.1、11.1.1参照]
- 8.3 意識障害、失神、昏睡、錯乱等を発現することがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転、機械の操作になるべく従事させないよう注意すること。[11.1.2参照]
- 8.4 骨髄機能抑制、肝機能障害、急性腎障害、甲状腺機能障害等があらわれることがあるので、投与開始前及び投与中は定期的臨床検査(血液検査、肝機能検査、腎機能検査、甲状腺機能検査等)を行うこと。[9.1.3、9.1.4、11.1.3、11.1.8、11.1.9、11.1.13参照]
- 8.5 糖尿病が増悪又は発症することがあるので、投与開始前及び投与中は定期的に検査(血糖値、尿糖等)を行うこと。[9.1.5、11.1.4参照]
- 8.6 心臓障害があらわれることがあるので、定期的に心電図検査を行うなど観察を十分に行うこと。[9.1.6、11.1.5参照]
- 8.7 間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意すること。間質性肺炎の既往歴のある患者に使用することには、特に定期的に聴診、胸部X線等の検査を行うなど、十分に注意すること。また、咳嗽、呼吸困難等があらわれた場合には直ちに連絡するよう患者に対し注意を与えること。[1.2、9.1.7、11.1.6参照]
- 8.8 網膜症等の眼障害があらわれることがあるので、定期的に眼底検査を行うなど観察を十分に行うこと。また、視力低下、視野中の暗点が出現した場合は速やかに医師の診察を受けるよう患者を指導すること。[11.1.7参照]
- 8.9 溶血性尿毒症候群、血栓性血小板減少性紫斑病があらわれることがあるので、定期的に血液検査(血小板数、赤血球数、末梢血液像等)及び腎機能検査を行うなど観察を十分に行うこと。[11.1.17参照]
- 8.10 過敏症等の反応を予測するため十分な問診を行うとともに、あらかじめ本剤によるプリック試験又は皮内反応試験を行うことが望ましい。[11.1.18参照]
- 8.11 本剤の投与初期において、一般に発熱がみられる。その程度は個人差が著しいが、高熱を呈する場合もあるので、電解質を含む水分補給等、発熱に対してあらかじめ十分に配慮すること。
- 8.12 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性及び対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。
自己投与の適用後、感染症等の本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は、医療施設へ連絡するよう患者に指導を行うこと。
使用済みの注射器を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導を徹底すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
 - 9.1.1 中枢・精神神経障害のある患者又はその既往歴のある患者
中枢・精神神経障害が増悪することがある。[1.2、8.2、11.1.1参照]
 - 9.1.2 痙攣発作のある患者
症状が増悪することがある。[11.1.2参照]
 - 9.1.3 甲状腺機能障害又はその既往歴のある患者
甲状腺機能障害が悪化することがある。[8.4、11.1.3参照]
 - 9.1.4 骨髄機能抑制のある患者
重度の白血球減少、血小板減少を起こすことがあり、感染症や出血傾向を合併しやすい。[8.4、11.1.13、11.1.14参照]
 - 9.1.5 糖尿病の患者又はその既往歴、家族歴のある患者、耐糖能障害のある患者
糖尿病が増悪又は発症するおそれがある。[8.5、11.1.4参照]
 - 9.1.6 心疾患のある患者又はその既往歴のある患者
心疾患が増悪することがある。[8.6、11.1.5参照]
 - 9.1.7 間質性肺炎のある患者又はその既往歴のある患者
間質性肺炎が増悪又は再発することがある。[1.2、8.7、11.1.6参照]
 - 9.1.8 自己免疫疾患(ただし自己免疫性肝炎を除く)又はその素因のある患者
定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、慎重に投与すること。疾患が増悪又は顕性化することがある。[11.1.16参照]
 - 9.1.9 高血圧症の患者
脳出血等の脳血管障害があらわれることがある。[11.1.14参照]
 - 9.1.10 アレルギー素因のある患者
- 9.2 腎機能障害患者
 - 9.2.1 重度の腎機能障害のある患者
腎障害が悪化するおそれがある。[11.1.9参照]
- 9.3 肝機能障害患者

- 9.3.1 重度の肝機能障害のある患者(ただし非代償性肝疾患の患者又は自己免疫性肝炎の患者を除く)
肝障害が悪化するおそれがある。[11.1.8参照]
- 9.4 生殖能を有する者
妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊法を用いるように指導すること。[9.5参照]
- 9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤のカニクイザルを用いた胎・胎児発生に関する実験において、AUC比較で臨床曝露量未満に相当する用量から流産及び胚死亡が認められている。[9.4参照]
- 9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。他のインターフェロン製剤においてラットで乳汁中への移行が認められている。
- 9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
- 9.8 高齢者
患者の状態を十分に観察しながら、慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

ペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)はCYP1A2及び2D6の阻害作用を有する。

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|--------------------------------------|--------------------------------------|
| 小柴胡湯(ソムラ小柴胡湯、クラシエ小柴胡湯、テイコフ小柴胡湯エキス等) [2.2参照] | 他のインターフェロン製剤で、間質性肺炎があらわれることが報告されている。 | 作用機序は不明であるが、間質性肺炎の発現例には小柴胡湯との併用例が多い。 |

10.2 併用注意(併用に注意すること)

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|--|--|
| CYP1A2の基質 テオフィリン チザニジン イミプラミン等 | これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがある。 | ペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)はCYP1A2の阻害作用を有することから、本剤の併用によりこれらの薬剤の代謝が抑制され、これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。 |
| CYP2D6の基質 メプロロール アミトリプチリン メクロプラミド等 | | ペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)はCYP2D6の阻害作用を有することから、本剤の併用によりこれらの薬剤の代謝が抑制され、これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。 |
| アンチピリン ワルファリン | 他のインターフェロン製剤との併用で左記薬剤の血中濃度が高まることが報告されている。 | 肝臓での各種医薬品の代謝を抑制することがある。 |
| ジドブジン | 他のインターフェロン製剤との併用で骨髄機能抑制作用が増強され、白血球減少等の血球減少が増悪することがある。 | 作用機序は不明であるが、ともに骨髄機能抑制作用を有するためと考えられている。 |
| 免疫抑制療法 | 他のインターフェロン製剤との併用で移植患者(腎・骨髄移植等)における免疫抑制療法の効果が弱まる可能性がある。 | 移植片に対する拒絶反応が誘発されると考えられている。 |

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 抑うつ・うつ病、自殺企図、躁状態、攻撃的行動

抑うつ(頻度不明)、うつ病(1%未満)、自殺企図(頻度不明)があらわれることがある。また、躁状態(頻度不明)、攻撃的行動(頻度不明)があらわれ、他害行為に至ることがある。不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等があらわれた場合には投与を中止するなど、投与継続の可否について慎重に検討すること。また、これらの症状が認められた場合には、投与終了後も観察を継続することが望ましい。[1.2、8.2、9.1.1参照]

11.1.2 意識障害、失神、見当識障害、痙攣、昏睡、せん妄、錯乱、幻覚、認知症様症状(特に高齢者)(いずれも頻度不明)

11.1.3 甲状腺機能障害

甲状腺機能亢進(1%未満)又は低下(2.6%)が増悪又は発症することがある。甲状腺機能の管理が難しい場合には、投与の中止を考慮すること。[8.4、9.1.3参照]

11.1.4 糖尿病(頻度不明)

糖尿病が増悪又は発症することがあり、糖尿病性ケトアシドーシス、昏睡に至ることがある。[8.5、9.1.5参照]

11.1.5 心臓障害(頻度不明)

心筋症、心不全、心筋梗塞、狭心症、不整脈(心房細動、心室性頻脈等)等があらわれることがある。[8.6、9.1.6参照]

11.1.6 間質性肺炎(頻度不明)

発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状、また、胸部X線異常があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[1.2、8.7、9.1.7参照]

11.1.7 眼障害

網膜症(頻度不明)等があらわれることがあるので、網膜出血、軟性白斑及び糖尿病網膜症の増悪に注意すること。[8.8参照]

11.1.8 肝機能障害(26.6%)

黄疸や著しいトランスアミナーゼの上昇を伴う肝機能障害があらわれた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.4、9.3.1参照]

11.1.9 急性腎障害(頻度不明)

急性腎障害、ネフローゼ症候群等があらわれることがある。[8.4、9.2.1参照]

11.1.10 皮膚障害(頻度不明)

中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)等の重篤な皮膚障害があらわれることがある。

11.1.11 感染症(頻度不明)

易感染性となり、敗血症、肺炎等があらわれることがある。

11.1.12 消化管障害(頻度不明)

消化管出血(下血、血便等)、消化性潰瘍、虚血性大腸炎等があらわれることがある。

11.1.13 骨髄抑制

白血球数減少(5.1%)、血小板数減少(2.8%)、汎血球減少症(頻度不明)、無顆粒球症(頻度不明)、白血球減少症(7.3%)、血小板減少症(11.9%)、貧血(7.9%)等があらわれることがある。[8.4、9.1.4参照]

11.1.14 出血

脳出血(頻度不明)等があらわれることがある。[9.1.4、9.1.9参照]

11.1.15 血栓塞栓症(頻度不明)

脳梗塞、肺塞栓症等があらわれることがある。

11.1.16 自己免疫疾患(頻度不明)

自己免疫現象によると思われる症状・徴候[肝炎、溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病(ITP)、潰瘍性大腸炎、関節リウマチ、乾癬、全身性エリテマトーデス、血管炎、フォークト・小柳・原田病等]があらわれることがある。[9.1.8参照]

11.1.17 溶血性尿毒症症候群(HUS)、血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)(頻度不明)

血小板減少、貧血、腎不全を主徴とするHUS、TTPがあらわれることがある。[8.9参照]

11.1.18 過敏症

ショック(頻度不明)等があらわれることがあるので、不快感、口内異常、ぜん鳴、眩暈、便秘、発汗、血圧低下等があらわれた場合には投与を直ちに中止すること。[8.10参照]

11.2 その他の副作用

| | 5%以上 | 1~5%未満 | 1%未満 |
|--------|--|----------------------------------|--|
| 全身症状 | インフルエンザ様疾患(9.6%)、疲労(11.3%)、発熱(6.8%) | 倦怠感 | 悪寒、疼痛 |
| 精神・神経系 | | 気分揺らぎ、頭痛、浮動性めまい、傾眠 | 感情的苦悶、気分変化、神経根障害 |
| 肝臓 | γ-GTP上昇(9.6%)、AST増加(9.6%)、ALT増加(10.2%) | | 血中アルカリフォスファターゼ上昇 |
| 循環器 | | | 動悸、心室壁運動低下 |
| 消化器 | 下痢(5.6%) | 口内炎、腹痛、悪心、便秘、腹部膨満 | 上腹部痛、口内乾燥、腹部不快感、軟便 |
| 皮膚 | 脱毛症(18.1%)、そう痒症(6.2%) | 発疹、湿疹、紅斑、乾皮症 | 多汗症、光線過敏性反応、全身性そう痒症、皮膚出血、蕁麻疹 |
| 神経・筋 | 筋肉痛(7.9%)、関節痛(5.6%) | 四肢痛、筋骨格痛、背部痛 | 骨痛、筋骨格系胸痛、関節炎 |
| 呼吸器 | | | 咳嗽、咽喉刺激感、労作性呼吸困難 |
| 眼 | | | ドライアイ、霧視 |
| 投与部位 | | 注射部位反応 | 注射部位疼痛、注射部位そう痒症 |
| その他 | 尿中β2ミクログロブリン増加(32.0%) | 血中甲状腺刺激ホルモン増加、抗甲状腺抗体陽性、甲状腺機能検査異常 | 血中乳酸脱水素酵素増加、血中尿酸増加、無痛性甲状腺炎、血中甲状腺刺激ホルモン減少、蛋白尿 |

注) 国内第Ⅱ相試験(A19-201試験)、国内第Ⅲ相試験(A23-301試験)及び海外第Ⅲ相試験(PROUD-PV試験)の結果に基づき頻度を算出した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は他の製剤との混注を行わないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 注射部位を腹部、大腿等広範に求め、同一部位に短期間に繰り返し投与しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈バスレミ皮下注250μgシリンジ〉

シリンジ1本、30G注射針1本

〈バスレミ皮下注500μgシリンジ〉

シリンジ1本、30G注射針1本

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ファーマエッセンシアジャパン株式会社 医薬品情報センター

〒107-0051 東京都港区元赤坂1-3-13

赤坂センタービル12階

電話: 0120-460-010

https://jp.pharmaessentia.com/

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ファーマエッセンシアジャパン株式会社

〒107-0051 東京都港区元赤坂1-3-13

赤坂センタービル12階

●電子添文の改訂にご留意ください。

●詳細は電子添文をご参照ください。

製造販売元

ファーマエッセンシアジャパン株式会社

〒107-0051 東京都港区元赤坂1-3-13 赤坂センタービル12階

2026年2月改訂(第4版)

PharmaEssentia

製造販売元

ファーマエッセンシアジャパン株式会社

〒107-0051 東京都港区元赤坂1-3-13 赤坂センタービル12階

(文献請求先及び問い合わせ先)

ファーマエッセンシアジャパン株式会社 医薬品情報センター

電話：0120-460-010

<https://jp.pharmaessentia.com/>